

# QUINOLINE DERIVATIVE AND QUINOLONE DERIVATIVE

**Publication number:** JP2002371078 (A)

**Publication date:** 2002-12-26

**Inventor(s):** SATO SUSUMU; AITANI KIYOKO; KUMAKURA SEIICHIRO +

**Applicant(s):** SANKYO CO +

**Classification:**

- international: C07D401/06; A61K31/4709; A61K31/497; A61K31/506; A61K31/551; A61P1/04; A61P9/10; A61P11/06; A61P19/02; A61P29/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P37/06; A61P43/00; C07D401/14; A61K31/4709; A61K31/4965; A61K31/506; A61K31/551; A61P1/00; A61P9/00; A61P11/00; A61P19/00; A61P29/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D401/00; (IPC1-7): C07D401/06; A61K31/4709; A61K31/497; A61K31/506; A61K31/551; A61P1/04; A61P9/10; A61P11/06; A61P19/02; A61P29/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P37/06; A61P43/00; C07D401/14

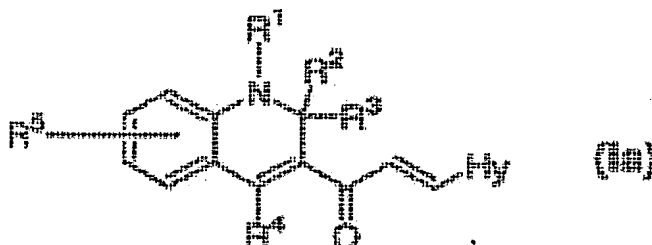
- European:

**Application number:** JP20010176693 20010612

**Priority number(s):** JP20010176693 20010612

## Abstract of JP 2002371078 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a compound having inhibitory actions on adhesion of synovial membrane cells to collagen and suppressing actions on production of cytokines. **SOLUTION:** The compound is represented by formula (Ia) (wherein, R<1> is an alkyl or an aryl which can be substituted or R<2> together with R<1> form a single bond; R<2> together with R<1> form a single bond or R<2> together with R<3> denote oxygen atom; R<3> together with R<2> denote oxygen atom or R<3> is a halogen, an alkyl, or the like, which can be substituted; R<4> is a halogen atom, an alkyl, an aryl, or the like, which can be substituted; and R<5> is H, a halogen, or the like) or a pharmacologically acceptable salt, ester or other derivatives thereof.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-371078

(P2002-371078A)

(43) 公開日 平成14年12月26日 (2002. 12. 26)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターミナル (参考)

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/06

4 C 0 6 3

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

4 C 0 8 6

31/497

31/497

31/506

31/506

31/551

31/551

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-176693 (P2001-176693)

(22) 出願日

平成13年 6 月12日 (2001. 6. 12)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

(72) 発明者 佐藤 進

東京都品川区広町 1 丁目 2 番 58 号 三共株式会社内

(72) 発明者 合谷 清子

東京都品川区広町 1 丁目 2 番 58 号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外 1 名)

最終頁に続く

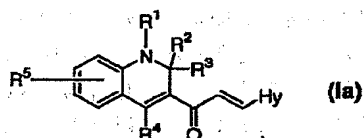
(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体及びキノロン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 滑膜細胞とコラーゲンとの接着を阻害する作用、及びサイトカイン産生抑制作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I a) を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体：

【化 1】



(R<sup>1</sup> : 置換可アルキル、置換可アリール；又は R<sup>1</sup> : R<sup>2</sup> と一緒になって単結合、

R<sup>2</sup> : R<sup>1</sup> と一緒になって単結合；又は R<sup>2</sup> : R<sup>3</sup> と一緒になって酸素原子、

R<sup>3</sup> : R<sup>2</sup> と一緒になって酸素原子；又は R<sup>3</sup> : ハロゲン、置換可アルキル等、

R<sup>4</sup> : ハロゲン原子、置換可アルキル、置換可アリール

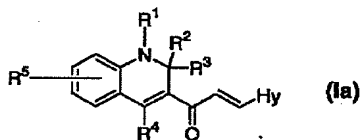
等、

R<sup>5</sup> : H、ハロゲン等)。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(Ia)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体：

## 【化1】



【式中、

R<sup>1</sup>は、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基を示すか、或いはR<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に単結合を形成し、R<sup>2</sup>は、R<sup>1</sup>と一緒に単結合を形成するか、又は、R<sup>2</sup>は、R<sup>3</sup>と一緒に酸素原子を示し、R<sup>3</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に、酸素原子を示すか、或いは、R<sup>3</sup>は、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基又は式：-O-R<sup>6</sup>（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）若しくは-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）若しくはR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル基、又は置換基群βから選択される基で置換されたヘテロシクリル基を形成する。）を有する基を示し、

R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群α及び

置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基、又は式：-O-R<sup>6</sup>（式中、R<sup>6</sup>は、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）若しくは-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、前記と同意義を示す。）を有する基を示し、

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基群α、置換基群β及び置換基群γから選択される4個の基若しくは原子を示す。但し、R<sup>4</sup>が、式：-CO-CH=CH-Hy（式中、Hyは前記と同意義を示す。）である場合、R<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に単結合を形成する。]

〔置換基群α〕ハロゲン原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、ニトリル基、式-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>（式中、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、又はアシル基を示すか、或いは、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成する。）を有する基

〔置換基群β〕

低級アルキル基；置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基

〔置換基γ〕

アリール基；置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基；アラルキル基；置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基。

【請求項2】 請求項1において、R<sup>1</sup>が、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、フェニル基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたフェニル基、アラルキル基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基であるか、或いはR<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に単結合を形成している化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

【請求項3】 請求項1において、R<sup>1</sup>が、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、ベンジル基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたベンジル基であるか、或いはR<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に単結合を形成している化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

【請求項4】 請求項1において、R<sup>1</sup>が、炭素数1乃至

至4個のアルキル基、又は置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基であるか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にあって単結合を形成している化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

【請求項5】 請求項1乃至4から選択されるいずれか1項において、 $R^3$ が、 $R^2$ と一緒にあって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、又は式： $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 若しくは $-NR^7R^8$ を有する基である化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

【請求項6】 請求項1乃至4から選択されるいずれか1項において、 $R^3$ が、 $R^2$ と一緒にあって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基、又は式： $-O-R^6$ 若しくは $-NR^7R^8$ を有する基である化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

【請求項7】 請求項1乃至4から選択されるいずれか1項において、 $R^3$ が、 $R^2$ と一緒にあって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、塩素原子、メチル、ヒドロキシカルボニルメチル、イソプロピルオキシ、ベンジルオキシ、 $N'$ - $N$ -ジメチルアミノ、又は $N$ -メチルホモピペラジノである化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

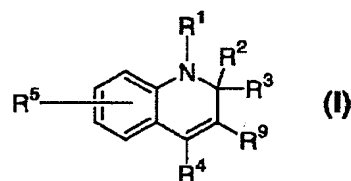
【請求項8】 請求項1乃至7から選択されるいずれか1項において、 $R^4$ が、ハロゲン原子、フェニル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたフェニル基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、又は式： $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 若しくは $-NR^7R^8$ を有する基である化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

【請求項9】 請求項1乃至8から選択されるいずれか1項に記載された化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項10】 請求項1乃至8から選択されるいずれか1項に記載された化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する、細胞接着阻害剤又はサイトカイン産生抑制剤として使用するための医薬組成物。

【請求項11】 細胞接着阻害剤又はサイトカイン産生抑制剤として使用するための、下記一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物：

【化2】



【式中、

$R^1$ は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示すか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にあって単結合を形成し、

$R^2$ は、 $R^1$ と一緒にあって単結合を形成するか、又は、 $R^2$ は、 $R^3$ と一緒にあって酸素原子を示し、

$R^3$ は、 $R^2$ と一緒にあって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基又は式： $-O-R^6$ （式中、 $R^6$ は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。） $-S-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）を有する基を示し、

$R^4$ 及び $R^9$ の一方は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群

$\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアラルキル基、又は式： $-O-R^6$  (式中、 $R^6$  は、前記と同意義を示す。)、 $-S-R^6$  (式中、 $R^6$  は、前記と同意義を示す。 ) 若しくは  $-NR^7R^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は、前記と同意義を示す。 ) を有する基を示し、他方は、式： $-CO-CH=CH-Hy$  (式中、 $Hy$  はヘテロアリール基；置換基群  $\alpha$ 、置換基群  $\beta$  及び置換基群  $\gamma$  から選択される基で置換されたヘテロアリール基を示す。 ) を有する基を示し、

$R^5$  は、水素原子、置換基群  $\alpha$ 、置換基群  $\beta$  及び置換基群  $\gamma$  から選択される 4 個の基若しくは原子を示す。但し、 $R^4$  が、式： $-CO-CH=CH-Hy$  (式中、 $Hy$  は前記と同意義を示す。 ) である場合、 $R^1$  は、 $R^2$  と一緒になって単結合を形成する。]

【置換基群  $\alpha$ 】ハロゲン原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシル基、ニトロ基、ニトリル基、式  $-NR^aR^b$  (式中、 $R^a$  及び  $R^b$  は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、又はアシル基を示すか、或いは、 $R^a$  及び  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する。 ) を有する基

【置換基群  $\beta$ 】低級アルキル基；置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基

【置換基群  $\gamma$ 】

アリール基；置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアリール基；アラルキル基；置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアラルキル基。

【請求項 12】 請求項 11 において、 $R^1$  が、低級アルキル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアラルキル基であるか、或いは  $R^1$  は、 $R^2$  と一緒になって単結合を形成している組成物。

【請求項 13】 請求項 11 又は 12 において、 $R^3$  が、 $R^2$  と一緒になって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$  が、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアラルキル基又は式： $-O-R^6$  (式中、 $R^6$  は、前記と同意義を示す。)、 $-S-R^6$  (式中、 $R^6$  は、前記と同意義を示す。 ) 若しくは  $-NR^7R^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は、前記と同意義を示す。 ) を有する基である組成物。

【請求項 14】 請求項 11 乃至 13 から選択されるい

ずれか一項において、 $R^4$  及び  $R^9$  の一方が、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアラルキル基、又は式： $-O-R^6$  (式中、 $R^6$  は、低級アルキル基、置換基群  $\alpha$  から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群  $\alpha$  及び置換基群  $\beta$  から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。)、 $-S-R^6$  (式中、 $R^6$  は、前記と同意義を示す。 ) 若しくは  $-NR^7R^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は、前記と同意義を示す。 ) を有する基であり、他方が、式： $-CO-CH=CH-Hy$  (式中、 $Hy$  は、前記と同意義を示す。 ) を有する基である組成物。

【請求項 15】 慢性関節リウマチを予防又は治療するための、請求項 10 乃至 14 から選択されるいずれか一項の組成物。

【請求項 16】 変形性関節症を予防又は治療するための、請求項 10 乃至 14 から選択されるいずれか一項の組成物。

【請求項 17】 喘息を予防又は治療するための、請求項 10 乃至 14 から選択されるいずれか一項の組成物。

【請求項 18】 アトピー性皮膚炎を予防又は治療するための、請求項 10 乃至 14 から選択されるいずれか一項の組成物。

【請求項 19】 癌の増殖及び／又は転移を抑制するための、請求項 10 乃至 14 から選択されるいずれか一項の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な、キノリン誘導体及びキノロン誘導体に関する。

【0002】更に詳細には、滑膜細胞とコラーゲンとの接着を阻害する作用、及びサイトカイン産生抑制作用を有し、慢性関節リウマチ、変形性関節症、喘息、アトピー性皮膚炎、心筋及び脳の再灌流障害、潰瘍性腸炎、クローン病、肝・腎炎等の自己免疫疾患、炎症性疾患の予防剤及び／又は治療剤、又は、癌の増殖・転移を抑制するための医薬として有用なキノリン誘導体及びキノロン誘導体に関する。

【0003】

【従来の技術】慢性関節リウマチ (RA) は関節滑膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。炎症を起こした滑膜からは各種のサイトカイン、中性プロテアーゼ、

活性酸素、一酸化窒素などさまざまなメディエーターが  
産生され病態形成に関与している。

【0004】また滑膜細胞は、種々のインテグリンをその表面に発現しており、このインテグリンが疾患に関与していると想定されており、更に詳細には、このインテグリンを介した細胞接着が疾患に関与していると想定されている。

【0005】一方、サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等）は、関節滑膜における血管新生、リンパ球浸潤、滑膜増殖などの主要な病理組織学的変化の成立に重要な役割を果たしており、さらに、破骨細胞の活性化などを介して関節組織破壊に深く関与していると推測されている。最近、RA患者を対象とした抗ヒトTNF- $\alpha$ 抗体の臨床試験の結果が報告され、その優れた有効性と安全性が示され（Lancet, 344, 1125, 1994; Int. J. Immunopharmac. 17, 141, 1995）、TNF- $\alpha$ がRAの病態形成における増悪因子であることが明らかとなった。

【0006】したがって、細胞接着を阻害する作用と、サイトカインの産生を抑制する作用とを併せ持つ化合物は、新しいタイプの医薬、特にRAの予防剤又は治療剤として有用であると考えられるが、そのような化合物は現在見出されていない。

【0007】. 01

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、上記2つの作用（即ち、細胞接着を阻害する作用、及びサイトカインの産生を抑制する作用）を持つ化合物の合成とその薬理作用について鋭意研究を行なった結果、3-オキソプロペニル基で置換されたキノリン誘導体及びキノロン誘導体が、優れた細胞接着阻害作用及び優れたサイトカイン産生抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

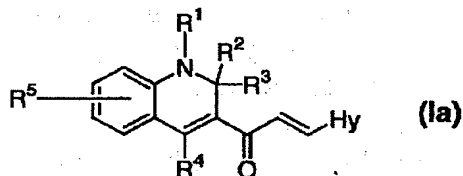
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、                に関する。

(1) 下記一般式(Ia)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体:

【0009】

【化3】



【0010】〔式中、R<sup>1</sup>は、低級アルキル基、置換基群αから選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラ

ルキル基を示すか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にって単結合を形成し、 $R^2$ は、 $R^1$ と一緒にって単結合を形成するか、又は、 $R^2$ は、 $R^3$ と一緒にって酸素原子を示し、 $R^3$ は、 $R^2$ と一緒にって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基又は式： $-\text{O}-R^6$ （式中、 $R^6$ は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）、 $-\text{S}-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-\text{NR}^7\text{R}^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示すか、或いは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にって、ヘテロシクリル基、又は置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロシクリル基を形成する。）を有する基を示し、 $R^4$ は、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基、又は式： $-\text{O}-R^6$ （式中、 $R^6$ は、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）、 $-\text{S}-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-\text{NR}^7\text{R}^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前記と同意義を示す。）を有する基を示し、 $R^5$ は、水素原子、置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される4個の基若しくは原子を示す。

【0011】但し、 $R^4$ が、式： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$

Hy (式中、Hyは前記と同意義を示す。)である場合、 $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にって単結合を形成する。]

〔置換基群 $\alpha$ 〕ハロゲン原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、ニトリル基、式 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ （式中、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、又はアシル基を示すか、或いは、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成する。）を有する基

[置換基群  $\beta$ ]

低級アルキル基；置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基

[置換基 $\gamma$ ]

アリール基；置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基；アラルキル基；置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基。上記のうち、好適な化合物としては、(2)  $R^1$ が、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、フェニル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたフェニル基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基であるか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にって単結合を形成している化合物、(3)  $R^1$ が、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、ベンジル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたベンジル基であるか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にって単結合を形成している化合物、(4)  $R^1$ が、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基であるか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にって単結合を形成している化合物、(5)  $R^2$ が、 $R^2$ と一緒にって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、又は式： $-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 若しくは $-NR^7R^8$ を有する基である化合物、(6)  $R^3$ が、 $R^2$ と一緒にって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、ハロゲン原子、炭素数1乃至4個のアルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基、又は式： $-O-R^6$ 若しくは $-NR^7R^8$ を有する基である化合物、(7)  $R^3$ が、 $R^2$ と一緒にって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、塩素原子、メチル、ヒドロキシカルボニルメチル、イソプロピルオキシ、ベンジルオキシ、 $N'$ - $N$ -ジメチルアミノ、又は $N$ -メチルホモピペラジノである化合物、

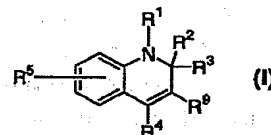
(8)  $R^4$ が、ハロゲン原子、フェニル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたフェニル基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、又は式：

$-O-R^6$ 、 $-S-R^6$ 若しくは $-NR^7R^8$ を有する基である化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を挙げることができる。

【0012】また、本発明の他の目的は、(9) 上記(1)乃至(8)から選択されるいずれか1に記載された化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物(特に、細胞接着阻害剤又はサイトカイン産生抑制剤として使用するための医薬組成物)を提供することにある。更に、本発明は、(10)細胞接着阻害剤又はサイトカイン産生抑制剤として使用するための、下記一般式(1)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬組成物を提供する：

【0013】

【化4】



【0014】〔式中、 $R^1$ は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示すか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒になって単結合を形成し、 $R^2$ は、 $R^1$ と一緒になって単結合を形成するか、又は、 $R^2$ は、 $R^3$ と一緒になって酸素原子を示し、 $R^3$ は、 $R^2$ と一緒になって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基又は式： $-O-R^6$ （式中、 $R^6$ は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。） $-S-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$

から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示すか、或いは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基、又は置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロシクリル基を形成する。)を有する基を示し、 $R^4$ 及び $R^9$ の一方は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基、又は式： $-O-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）、 $-S-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前記と同意義を示す。）を有する基を示し、他方は、式： $-CO-CH=CH-Hy$ （式中、 $Hy$ はヘテロアリール基；置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基を示す。）を有する基を示し、 $R^5$ は、水素原子、置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される4個の基若しくは原子を示す。

【0015】但し、 $R^4$ が、式： $-CO-CH=CH-Hy$ （式中、 $Hy$ は前記と同意義を示す。）である場合、 $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にあって単結合を形成する。]

〔置換基群 $\alpha$ 〕ハロゲン原子、水酸基、チオール基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、ニトリル基、式 $-NR^aR^b$ （式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、又はアシル基を示すか、或いは、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成する。）を有する基

〔置換基群 $\beta$ 〕

低級アルキル基；置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基

〔置換基群 $\gamma$ 〕

アリール基；置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基；アラルキル基；置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基。（10）に記載された医薬組成物のうち、好適なものとしては、（11） $R^1$ が、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基であるか、或いは $R^1$ は、 $R^2$ と一緒にあって単結合を形成している組成物、（12） $R^3$ が、 $R^2$ と一緒にあって、酸素原子を示すか、或いは、 $R^3$ が、ハロ

ゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基又は式： $-O-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）、 $-S-R^6$ （式中、 $R^6$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前記と同意義を示す。）を有する基である組成物、及び（13） $R^4$ 及び $R^9$ の一方が、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基、又は式： $-O-R^{6'}$ （式中、 $R^{6'}$ は、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示す。）、 $-S-R^{6'}$ （式中、 $R^{6'}$ は、前記と同意義を示す。）若しくは $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前記と同意義を示す。）を有する基であり、他方が、式： $-CO-CH=CH-Hy$ （式中、 $Hy$ は、前記と同意義を示す。）を有する基である組成物、を挙げることができる。

【0016】（9）乃至（13）に記載された組成物は、特に好適には、慢性関節リウマチ、変形性関節症、喘息及び又はアトピー性皮膚炎の予防又は治療するため、或いは、癌の増殖及び／又は転移を抑制するために用いられる。上記一般式（I）及び（Ia）において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び「置換基群 $\beta$ 」の定義における「低級アルキル基」、並びに、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^9$ 及び「置換基群 $\beta$ 」の定義における「置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基」の低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を



示す。好適には、炭素数1乃至4個のアルキル基であり、更に好適には、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。R<sup>1</sup>について最も好適には、イソプロピルである。

【0017】R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>及び「置換基群α」の定義における「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができ、好適には、フッ素原子、塩素原子である。

【0018】R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及び「置換基群γ」の定義における、「アリール基」、及び「置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基」のアリール基とは、例えば、フェニル、ナフチル、フェナンスリル、アントラセニルのような炭素数6乃至14個のアリール基を示し、好適には、フェニル又はナフチルであり、最適にはフェニルである。

【0019】尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、5-インダニルなどを挙げることができる。

【0020】R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及び「置換基群γ」の定義における「置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基」は、好適には、置換基群α及び置換基群βから選択される1乃至4個の基で置換されたアリール基を示し、更に好適には、置換基群α及び置換基群βから選択される1乃至3個の基で置換されたアリール基である。好適な基の例としては、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-シアノフェニル、4-ニトロフェニルのような基を挙げることができる。

【0021】R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及び「置換基群γ」の定義における、「アラルキル基」、及び「置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基」のアラルキル基とは、前記「アリール基」が前記「低級アルキル基」に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、ベンジル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、α-ナフチルメチル、β-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、α-ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチル、ピペロニル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、

4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシルを挙げることができる。これらのうち、ベンジル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、α-ナフチルメチル、β-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、9-アンスリルメチル、ピペロニル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル及び4-フェニルブチルが好適である。

【0022】R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及び「置換基群γ」の定義における「置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアラルキル基」は、好適には、アリール部分が、「置換基群α」及び「置換基群β」から選択される1乃至4個（更に好ましくは、1乃至3個）の基で置換されたアラルキル基を示し、そのような置換されたアラルキル基としては、例えば、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、3, 5-ジフルオロベンジル、2, 5-ジフルオロフェネチル、2, 6-ジフルオロベンジル、2, 4-ジフルオロフェネチル、3, 5-ジブロモベンジル、2, 5-ジブロモフェネチル、2, 6-ジクロロベンジル、2, 4-ジクロロフェネチル、2, 3, 6-トリフルオロベンジル、2, 3, 4-トリフルオロフェネチル、3, 4, 5-トリフルオロベンジル、2, 5, 6-トリフルオロフェネチル、2, 4, 6-トリフルオロベンジル、2, 3, 6-トリブロモフェネチル、2, 3, 4-トリブロモベンジル、3, 4, 5-トリブロモフェネチル、2, 5, 6-トリクロロベンジル、2, 4, 6-トリクロロフェネチル、1-フルオロ-2-ナフチルメチル、2-フルオロ-1-ナフチルエチル、3-フルオロ-1-ナフチルメチル、1-クロロ-2-ナフチルエチル、2-クロロ-1-ナフチルメチル、3-ブロモ-1-ナフチルエチル、3, 8-ジフルオロ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジフルオロ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジフルオロ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジフルオロ-1-ナフチルエチル、3, 8-ジクロロ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジクロロ-1-ナフチルエチル、4,

8-ジブromo-1-ナフチルメチル、5, 6-ジブromo-1-ナフチルエチル、2, 3, 6-トリフルオロ-1-ナフチルメチル、2, 3, 4-トリフルオロ-1-ナフチルエチル、3, 4, 5-トリフルオロ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリフルオロ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリフルオロ-1-ナフチルメチル、ビス(2-フルオロフェニル)メチル、3-フルオロフェニルフェニルメチル、ビス(4-フルオロフェニル)メチル、4-フルオロフェニルフェニルメチル、ビス(2-クロロフェニル)メチル、ビス(3-クロロフェニル)メチル、ビス(4-クロロフェニル)メチル、4-クロロフェニルフェニルメチル、2-ブromofenilフェニルメチル、3-ブromofenilフェニルメチル、ビス(4-ブromofenil)メチル、ビス(3, 5-ジフルオロフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジフルオロフェニル)メチル、2, 4-ジフルオロフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジブromofenil)メチル、2, 5-ジブromofenilフェニルメチル、2, 6-ジクロロフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ジクロロフェニル)メチル、ビス(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチルのようなハロゲン原子で置換されたアラルキル基; 2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルフェネチル、4-トリフルオロメチルベンジル、2-トリクロロメチルフェネチル、3-ジクロロメチルベンジル、4-トリクロロメチルフェネチル、2-トリブromometilベンジル、3-ジブromometilフェネチル、4-ジブromometilベンジル、3, 5-ビストリフルオロメチルフェネチル、2, 5-ビストリフルオロメチルベンジル、2, 6-ビストリフルオロメチルフェネチル、2, 4-ビストリフルオロメチルベンジル、3, 5-ビストリブromometilフェネチル、2, 5-ビスジブromometilベンジル、2, 6-ビスジクロロメチルメチルフェネチル、2, 4-ビスジクロロメチルベンジル、2, 3, 6-トリストリフルオロメチルフェネチル、2, 3, 4-トリストリフルオロメチルベンジル、3, 4, 5-トリストリフルオロメチルフェネチル、2, 5, 6-トリストリフルオロメチルベンジル、2, 4, 6-トリストリフルオロメチルフェネチル、2, 3, 6-トリストリブromometilベンジル、2, 3, 4-トリストリブromometilフェネチル、3, 4, 5-トリストリブromometilベンジル、2, 5, 6-トリストリジクロロメチルメチルフェネチル、2, 4, 6-トリストリジクロロメチルベンジル、1-トリフルオロメチル-2-ナフチルエチル、2-トリフルオロメチル-1-ナフチルメチル、3-トリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、1-トリクロロメチル-2-ナフチルメチル、2-ジクロロメチル-1-ナフチルエチル、3-トリブromometil-1-ナフチルメチル、3, 8-ビストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、2, 3-ビストリフル

オロメチル-1-ナフチルメチル、4, 8-ビストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、5, 6-ビストリフルオロメチル-1-ナフチルメチル、3, 8-ビストリクロロメチル-1-ナフチルエチル、2, 3-ビスジクロロメチル-1-ナフチルメチル、4, 8-ビスジブromometil-1-ナフチルエチル、5, 6-ビストリブromometil-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルエチル、4, 5, 6-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルメチル、2, 4, 8-トリストリフルオロメチル-1-ナフチルメチル、ビス(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル、4-トリフルオロメチルフェニルフェニルメチル、ビス(2-トリクロロメチルフェニル)メチル、ビス(3-トリクロロメチルフェニル)メチル、ビス(4-トリクロロメチルフェニル)メチル、2-トリブromometilフェニルフェニルメチル、3-トリブromometilフェニルフェニルメチル、ビス(4-トリブromometilフェニル)メチル、ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)メチル、ビス(2, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)メチル、ビス(2, 6-ビストリフルオロメチルフェニル)メチル、2, 4-ビストリフルオロメチルフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ビストリブromometilフェニル)メチル、2, 5-ビストリブromometilフェニルフェニルメチル、2, 6-ビストリクロロメチルフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ビストリクロロメチルフェニル)メチル、ビス(2, 3, 6-トリストリフルオロメチルフェニル)メチルのようなハロゲン低級アルキル基で置換されたアラルキル基; 2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2-メチルフェネチル、4-メチルフェネチル、2-エチルベンジル、3-プロピルフェネチル、4-エチルベンジル、2-ブチルフェネチル、3-ペンチルベンジル、4-ペンチルフェネチル、3, 5-ジメチルベンジル、2, 5-ジメチルフェネチル、2, 6-ジメチルベンジル、2, 4-ジメチルフェネチル、3, 5-ジブチルベンジル、2, 5-ジペンチルフェネチル、2, 6-ジプロピルベンジル、2, 4-ジプロピルフェネチル、2, 3, 6-トリメチルベンジル、2, 3, 4-トリメチルフェネチル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、2, 5, 6-トリメチルフェネチル、2, 3, 6-トリブチルフェネチル、2, 3, 4-トリペンチルベンジル、3, 4, 5-トリブチルフェネチル、2, 5, 6-トリプロピルベンジル、2, 4, 6-トリプロピルフェネチル、1-メチル-2-ナフチルメチル、2-メチル-1-ナフチルエチル、3-メチル-1-ナフチルメチル、1-エチル-2-ナフチルエチル、2-プロピル-1-ナフチルメチル、3-ブチル-1-

ナフチルエチル、3, 8-ジメチル-1-ナフチルメチル、2, 3-ジメチル-1-ナフチルエチル、4, 8-ジメチル-1-ナフチルメチル、5, 6-ジメチル-1-ナフチルエチル、3, 8-ジエチル-1-ナフチルメチル、2, 3-ジプロピル-1-ナフチルメチル、4, 8-ジペンチル-1-ナフチルエチル、5, 6-ジブチル-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリメチル-1-ナフチルメチル、2, 3, 4-トリメチル-1-ナフチルエチル、3, 4, 5-トリメチル-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリメチル-1-ナフチルメチル、2, 4, 8-トリメチル-1-ナフチルメチル、ビス(2-メチルフェニル)メチル、3-メチルフェニルフェニルメチル、ビス(4-メチルフェニル)メチル、4-メチルフェニルフェニルメチル、ビス(2-エチルフェニル)メチル、ビス(3-エチルフェニル)メチル、ビス(4-エチルフェニル)メチル、2-プロピルフェニルフェニルメチル、3-プロピルフェニルフェニルメチル、ビス(4-プロピルフェニル)メチル、ビス(3, 5-ジメチルフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジメチルフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジメチルフェニル)メチル、2, 4-ジメチルフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジプロピルフェニル)メチル、2, 5-ジプロピルフェニルフェニルメチル、2, 6-ジエチルフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ジエチルフェニル)メチル、ビス(2, 3, 6-トリメチルフェニル)メチルのような低級アルキル基で置換されたアラルキル基; 2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-メトキシフェネチル、2-エトキシフェネチル、3-プロポキシベンジル、4-エトキシフェネチル、2-ブトキシベンジル、3-ペントキシフェネチル、4-ペントキシベンジル、3, 5-ジメトキシフェネチル、2, 5-ジメトキシベンジル、2, 6-ジメトキシフェネチル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 5-ジブトキシフェネチル、2, 5-ジペントキシベンジル、2, 6-ジプロポキシフェネチル、2, 4-ジプロポキシベンジル、2, 3, 6-トリメトキシフェネチル、2, 3, 4-トリメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシフェネチル、2, 5, 6-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシフェネチル、2, 3, 6-トリブトキシベンジル、2, 3, 4-トリペントキシフェネチル、3, 4, 5-トリブトキシベンジル、2, 5, 6-トリプロポキシフェネチル、2, 4, 6-トリプロポキシベンジル、1-メトキシ-2-ナフチルメチル、2-メトキシ-1-ナフチルメチル、3-メトキシ-1-ナフチルエチル、1-エトキシ-2-ナフチルメチル、2-プロポキシ-1-ナフチルメチル、3-ブトキシ-1-ナフチルエチル、3, 8-ジメトキシ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジメトキシ-1-ナフチルメチル、4, 8-ジメトキシ-1-ナフチルエチル、5, 6-ジメトキシ-1-ナ

フチルメチル、3, 8-ジエトキシ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジプロポキシ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジペントキシ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジブトキシ-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリメトキシ-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリメトキシ-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリメトキシ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリメトキシ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリメトキシ-1-ナフチルメチル、ビス(2-メトキシフェニル)メチル、3-メトキシフェニルフェニルメチル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、4-メトキシフェニルフェニルメチル、ビス(2-エトキシフェニル)メチル、ビス(3-エトキシフェニル)メチル、ビス(4-エトキシフェニル)メチル、2-プロポキシフェニルフェニルメチル、3-プロポキシフェニルフェニルメチル、ビス(4-プロポキシフェニル)メチル、ビス(3, 5-ジメトキシフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジメトキシフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジメトキシフェニル)メチル、2, 4-ジメトキシフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジプロポキシフェニル)メチル、2, 5-ジプロポキシフェニルフェニルメチル、2, 6-ジエトキシフェニルフェニルメチル、ビス(2, 4-ジエトキシフェニル)メチルのような低級アルコキシ基で置換されたアラルキル基; 2-アミノフェネチル、3-アミノベンジル、4-アミノフェネチル、3, 5-ジアミノベンジル、2, 5-ジアミノフェネチル、2, 6-ジアミノベンジル、2, 4-ジアミノフェネチル、2, 3, 6-トリアミノベンジル、2, 3, 4-トリアミノフェネチル、3, 4, 5-トリアミノベンジル、2, 5, 6-トリアミノフェネチル、2, 4, 6-トリアミノベンジル、1-アミノ-2-ナフチルメチル、2-アミノ-1-ナフチルエチル、3-アミノ-1-ナフチルメチル、3, 8-ジアミノ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジアミノ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジアミノ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジアミノ-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリアミノ-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリアミノ-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリアミノ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリアミノ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリアミノ-1-ナフチルメチル、ビス(2-アミノフェニル)メチル、3-アミノフェニルフェニルメチル、ビス(4-アミノフェニル)メチル、4-アミノフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジアミノフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジアミノフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジアミノフェニル)メチル、2, 4-ジアミノフェニルフェニルメチル、ビス(2, 3, 6-トリアミノフェニル)メチルのようなアミノ基で置換されたアラルキル基; 2-ニトロフェネチル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-ニトロフェネチル、3,

5-ジニトロベンジル、2, 5-ジニトロフェネチル、2, 6-ジニトロベンジル、2, 4-ジニトロフェネチル、2, 3, 6-トリニトロベンジル、2, 3, 4-トリニトロフェネチル、3, 4, 5-トリニトロベンジル、2, 5, 6-トリニトロフェネチル、2, 4, 6-トリニトロベンジル、1-ニトロ-2-ナフチルメチル、2-ニトロ-1-ナフチルエチル、3-ニトロ-1-ナフチルメチル、3, 8-ジニトロ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジニトロ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジニトロ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジニトロ-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリニトロ-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリニトロ-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリニトロ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリニトロ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリニトロ-1-ナフチルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、3-ニトロフェニルフェニルメチル、ビス(4-ニトロフェニル)メチル、4-ニトロフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジニトロフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジニトロフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジニトロフェニル)メチル、2, 4-ジニトロフェニルフェニルメチル、ビス(2, 3, 6-トリニトロフェニル)メチルのようなニトロ基で置換されたアラルキル基；及び2-シアノフェネチル、3-シアノベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、4-シアノフェネチル、3, 5-ジシアノベンジル、2, 5-ジシアノフェネチル、2, 6-ジシアノベンジル、2, 4-ジシアノフェネチル、2, 3, 6-トリシアノベンジル、2, 3, 4-トリシアノフェネチル、3, 4, 5-トリシアノベンジル、2, 5, 6-トリシアノフェネチル、2, 4, 6-トリシアノベンジル、1-シアノ-2-ナフチルメチル、3-シアノ-1-ナフチルメチル、3, 8-ジシアノ-1-ナフチルメチル、2, 3-ジシアノ-1-ナフチルエチル、4, 8-ジシアノ-1-ナフチルメチル、5, 6-ジシアノ-1-ナフチルメチル、2, 3, 6-トリシアノ-1-ナフチルエチル、2, 3, 4-トリシアノ-1-ナフチルメチル、3, 4, 5-トリシアノ-1-ナフチルメチル、4, 5, 6-トリシアノ-1-ナフチルエチル、2, 4, 8-トリシアノ-1-ナフチルメチル、ビス(2-シアノフェニル)メチル、3-シアノフェニルフェニルメチル、ビス(4-シアノフェニル)メチル、4-シアノフェニルフェニルメチル、ビス(3, 5-ジシアノフェニル)メチル、ビス(2, 5-ジシアノフェニル)メチル、ビス(2, 6-ジシアノフェニル)メチル、2, 4-ジシアノフェニルフェニルメチル、ビス(2, 3, 6-トリシアノフェニル)メチルのようなシアノ基で置換されたアラルキル基を挙げることができる。

【0023】 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及びHyの定義における「ヘテロアリール基」； $R^3$ 、 $R^4$ 、

$R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ の定義における「置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基」のヘテロアリール基；並びに、Hyの定義における「置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基」のヘテロアリール基とは、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリドニル、N-オキシドピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を示し、好適には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような、1若しくは2個の硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を含む5乃至6員ヘテロアリール基である。

【0024】Hyについては、更に好適には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリドニル、N-オキシドピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような、少なくとも1個の窒素原子を含み、更に硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1個含んでいてもよい5乃至6員ヘテロアリール基であり、より更に好適には、イミダゾリル、ピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリミジニルのような、窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員芳香族複素環基であり、特に好適には、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルであり、最も好適には、ピリジルである。

【0025】尚、上記「ヘテロアリール基」は、他の環式基（例えば、アリール基）と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、インドリル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、ベンゾピラジニル、ベンゾピリダジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどを挙げることができる。

【0026】 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ の定義における「置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基」は、好適には、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される1乃至3個の基で置換されたヘテロアリール基を示し、更に好適には、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される1乃至2個の基で置換されたヘテロアリール基である。好適な例としては、1-メチル-2-イミダゾリル、5-メチル-2-ピリジル、2-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、1-メチル-2-オキソピリジン-3-イル、1-メチル-2-オキソピリジン-5-イル、2-ヒドロキシ-3-ピリジルのような基を挙げることができ

る。

【0027】Hyの定義における「置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される基で置換されたヘテロアリアル基」は、好適には、置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至3個の基で置換されたヘテロアリアル基を示し、更に好適には、置換基群 $\alpha$ 、置換基群 $\beta$ 及び置換基群 $\gamma$ から選択される1乃至2個の基で置換されたヘテロアリアル基である。好適な例としては、1-メチル-2-イミダゾリル、5-メチル-2-ピリジル、2-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、1-メチル-2-オキソピリジン-3-イル、1-メチル-2-オキソピリジン-5-イル、2-ヒドロキシ-3-ピリジル、1-フェニル-2-イミダゾリルのような基を挙げることができる。

【0028】R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>がそれらが結合している窒素原子と一緒に形成する「ヘテロシクリル基、及び「置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロシクリル基」のヘテロシクリル基；並びに、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>がそれらが結合している窒素原子と一緒に形成する「ヘテロシクリル基」とは、少なくとも一個の窒素原子を含み、更に硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含んでいてもよい3乃至7員非芳香族複素環基を示し、好適には、窒素原子を1個含み、更に、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を1個含んでいてもよい5乃至7員非芳香族複素環基であり、そのような基としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピロリニル、イミダゾリジン、イミダゾリニル、ピラゾリジン、ピラゾリニル、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ピペラジン、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジル、ホモピペラジンを挙げることができる。これらのうち、ピロリジン、ピペリジル、ピペラジン、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジル、ホモピペラジルが更に好適である。

【0029】これらの基は、上述した「アリアル基」、「置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリアル基」、「ヘテロアリアル基」又は「置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリアル基」と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル等を挙げることができる。

【0030】また、「置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロシクリル基」としては、例えば、N-メチルホモピペラジン等を挙げることができる。

【0031】「置換基群 $\alpha$ 」の定義における「低級アルコキシ基」とは、上記「低級アルキル基」に酸素原子が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシであり、特に好適には、メトキシ、エトキシ、プロ

ポキシである。

【0032】「置換基群 $\alpha$ 」の定義における「低級アルキルチオ基」とは、上記「低級アルキル基」に硫黄原子が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオであり、特に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオである。

【0033】R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>の定義における「アシル基」としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒパロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイクサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。)；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリアルカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4, 6-トリフルオロベンゾイルのようなハロゲン化アリアルカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリアルカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリアルカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリアルカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリアルカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリアル化アリアルカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」を挙げることができる。「エステル若しくはその他の誘導

体」とは、本発明の化合物が有する官能基（例えば、水酸基、カルボキシ基、アミノ基など）を常法にしたがって、保護基などで修飾することによって得られる化合物を示す。

【0034】例えば、本発明の化合物が水酸基を有する場合、当該水酸基を「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」で保護することにより、そのような「エステル若しくはその他の誘導体」が得られる。

【0035】ここで、「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基を示し、好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイクサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」（好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。）；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4, 6-トリフルオロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又は

トリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

【0036】「生体内で加水分解のような生物学的方法

により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的な方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。そのような「生体内で加水分解のような生物学的な方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ヒバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ヒバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ヒバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ヒバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ヒバロイルオキシペンチル、1-ヒバロイルオキシヘキシルのような1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-

（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（トキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ペンチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ペンチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）ヘキシル、1-（エトキシカルボニルオキシ）ヘキシルのような（低級アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；〔5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-メチルフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-メトキシフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、〔5-（4-クロロフェニル）-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル、（2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル、（5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基；等の「カルボニルオキシアルキル基」；フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」；前記「低級脂肪族アシル基」；前記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基：1乃至2個の低級

アルキル基で置換されたカルバモイル基：及び、ヒバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1-（アシルオキシ）アルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（I）又はその薬理上許容されるエステル若しくはその他の誘導体は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、スルホンアミド基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0037】塩基性基に基づく塩としては、好適には、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0038】一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、ト-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン

表1

化合物 番 号	Hy	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1-1	4-Py	Me	MeO	H
1-2	4-Py	Me	MeO	6-Cl
1-3	4-Py	Me	MeO	6-Me
1-4	4-Py	Me	MeO	6-MeO
1-5	4-Py	Me	PhO	H
1-6	4-Py	Me	PhO	6-Cl
1-7	4-Py	Me	PhO	6-Me
1-8	4-Py	Me	PhO	6-MeO
1-9	4-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-10	4-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-11	4-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-12	4-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO

塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ヒペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

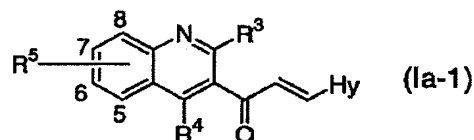
【0039】本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

【0040】本発明の一般式（I）を有する化合物には、幾何異性体（cis, trans異性体）及び分子内の不斉中心に基づく光学異性体等が存在する場合がある。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0041】本発明の一般式（I）を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1乃至表3に記載の化合物を挙げることができる。

【0042】

【化5】



【0043】



1-13	4-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-14	4-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-15	4-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-16	4-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-17	4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-18	4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-19	4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-20	4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-21	4-Py	Me	Ph	H
1-22	4-Py	Me	Ph	6-Cl
1-23	4-Py	Me	Ph	6-Me
1-24	4-Py	Me	Ph	6-MeO
1-25	4-Py	Me	Pip	H
1-26	4-Py	Me	Pip	6-Cl
1-27	4-Py	Me	Pip	6-Me
1-28	4-Py	Me	Pip	6-MeO
1-29	2-Cl-4-Py	Me	MeO	H
1-30	2-Cl-4-Py	Me	MeO	6-Cl
1-31	2-Cl-4-Py	Me	MeO	6-Me
1-32	2-Cl-4-Py	Me	MeO	6-MeO
1-33	2-Cl-4-Py	Me	PhO	H
1-34	2-Cl-4-Py	Me	PhO	6-Cl
1-35	2-Cl-4-Py	Me	PhO	6-Me
1-36	2-Cl-4-Py	Me	PhO	6-MeO
1-37	2-Cl-4-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-38	2-Cl-4-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-39	2-Cl-4-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-40	2-Cl-4-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-41	2-Cl-4-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-42	2-Cl-4-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-43	2-Cl-4-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-44	2-Cl-4-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-45	2-Cl-4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-46	2-Cl-4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-47	2-Cl-4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-48	2-Cl-4-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-49	2-Cl-4-Py	Me	Ph	H
1-50	2-Cl-4-Py	Me	Ph	6-Cl
1-51	2-Cl-4-Py	Me	Ph	6-Me
1-52	2-Cl-4-Py	Me	Ph	6-MeO
1-53	2-Cl-4-Py	Me	Pip	H
1-54	2-Cl-4-Py	Me	Pip	6-Cl
1-55	2-Cl-4-Py	Me	Pip	6-Me
1-56	2-Cl-4-Py	Me	Pip	6-MeO
1-57	3-Py	Me	MeO	H
1-58	3-Py	Me	MeO	6-Cl
1-59	3-Py	Me	MeO	6-Me
1-60	3-Py	Me	MeO	6-MeO
1-61	3-Py	Me	PhO	H
1-62	3-Py	Me	PhO	6-Cl

1-63	3-Py	Me	PhO	6-Me
1-64	3-Py	Me	PhO	6-MeO
1-65	3-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-66	3-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-67	3-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-68	3-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-69	3-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-70	3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-71	3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-72	3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-73	3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-74	3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-75	3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-76	3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-77	3-Py	Me	Ph	H
1-78	3-Py	Me	Ph	6-Cl
1-79	3-Py	Me	Ph	6-Me
1-80	3-Py	Me	Ph	6-MeO
1-81	3-Py	Me	Pip	H
1-82	3-Py	Me	Pip	6-Cl
1-83	3-Py	Me	Pip	6-Me
1-84	3-Py	Me	Pip	6-MeO
1-85	2-Cl-3-Py	Me	MeO	H
1-86	2-Cl-3-Py	Me	MeO	6-Cl
1-87	2-Cl-3-Py	Me	MeO	6-Me
1-88	2-Cl-3-Py	Me	MeO	6-MeO
1-89	2-Cl-3-Py	Me	PhO	H
1-90	2-Cl-3-Py	Me	PhO	6-Cl
1-91	2-Cl-3-Py	Me	PhO	6-Me
1-92	2-Cl-3-Py	Me	PhO	6-MeO
1-93	2-Cl-3-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-94	2-Cl-3-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-95	2-Cl-3-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-96	2-Cl-3-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-97	2-Cl-3-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-98	2-Cl-3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-99	2-Cl-3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-100	2-Cl-3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-101	2-Cl-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-102	2-Cl-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-103	2-Cl-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-104	2-Cl-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-105	2-Cl-3-Py	Me	Ph	H
1-106	2-Cl-3-Py	Me	Ph	6-Cl
1-107	2-Cl-3-Py	Me	Ph	6-Me
1-108	2-Cl-3-Py	Me	Ph	6-MeO
1-109	2-Cl-3-Py	Me	Pip	H
1-110	2-Cl-3-Py	Me	Pip	6-Cl
1-111	2-Cl-3-Py	Me	Pip	6-Me
1-112	2-Cl-3-Py	Me	Pip	6-MeO

1-113	2-OH-3-Py	Me	MeO	H
1-114	2-OH-3-Py	Me	MeO	6-Cl
1-115	2-OH-3-Py	Me	MeO	6-Me
1-116	2-OH-3-Py	Me	MeO	6-MeO
1-117	2-OH-3-Py	Me	PhO	H
1-118	2-OH-3-Py	Me	PhO	6-Cl
1-119	2-OH-3-Py	Me	PhO	6-Me
1-120	2-OH-3-Py	Me	PhO	6-MeO
1-121	2-OH-3-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-122	2-OH-3-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-123	2-OH-3-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-124	2-OH-3-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-125	2-OH-3-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-126	2-OH-3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-127	2-OH-3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-128	2-OH-3-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-129	2-OH-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-130	2-OH-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-131	2-OH-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-132	2-OH-3-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-133	2-OH-3-Py	Me	Ph	H
1-134	2-OH-3-Py	Me	Ph	6-Cl
1-135	2-OH-3-Py	Me	Ph	6-Me
1-136	2-OH-3-Py	Me	Ph	6-MeO
1-137	2-OH-3-Py	Me	Pip	H
1-138	2-OH-3-Py	Me	Pip	6-Cl
1-139	2-OH-3-Py	Me	Pip	6-Me
1-140	2-OH-3-Py	Me	Pip	6-MeO
1-141	6-Me-2-Py	Me	MeO	H
1-142	6-Me-2-Py	Me	MeO	6-Cl
1-143	6-Me-2-Py	Me	MeO	6-Me
1-144	6-Me-2-Py	Me	MeO	6-MeO
1-145	6-Me-2-Py	Me	PhO	H
1-146	6-Me-2-Py	Me	PhO	6-Cl
1-147	6-Me-2-Py	Me	PhO	6-Me
1-148	6-Me-2-Py	Me	PhO	6-MeO
1-149	6-Me-2-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-150	6-Me-2-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-151	6-Me-2-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-152	6-Me-2-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-153	6-Me-2-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-154	6-Me-2-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-155	6-Me-2-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-156	6-Me-2-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-157	6-Me-2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-158	6-Me-2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-159	6-Me-2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-160	6-Me-2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-161	6-Me-2-Py	Me	Ph	H
1-162	6-Me-2-Py	Me	Ph	6-Cl

1-163	6-Me-2-Py	Me	Ph	6-Me
1-164	6-Me-2-Py	Me	Ph	6-MeO
1-165	6-Me-2-Py	Me	Pip	H
1-166	6-Me-2-Py	Me	Pip	6-Cl
1-167	6-Me-2-Py	Me	Pip	6-Me
1-168	6-Me-2-Py	Me	Pip	6-MeO
1-169	4-Pym	Me	MeO	H
1-170	4-Pym	Me	MeO	6-Cl
1-171	4-Pym	Me	MeO	6-Me
1-172	4-Pym	Me	MeO	6-MeO
1-173	4-Pym	Me	PhO	H
1-174	4-Pym	Me	PhO	6-Cl
1-175	4-Pym	Me	PhO	6-Me
1-176	4-Pym	Me	PhO	6-MeO
1-177	4-Pym	Me	4-CN-PhO	H
1-178	4-Pym	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-179	4-Pym	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-180	4-Pym	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-181	4-Pym	Me	4-MeO-PhO	H
1-182	4-Pym	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-183	4-Pym	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-184	4-Pym	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-185	4-Pym	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-186	4-Pym	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-187	4-Pym	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-188	4-Pym	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-189	4-Pym	Me	Ph	H
1-190	4-Pym	Me	Ph	6-Cl
1-191	4-Pym	Me	Ph	6-Me
1-192	4-Pym	Me	Ph	6-MeO
1-193	4-Pym	Me	Pip	H
1-194	4-Pym	Me	Pip	6-Cl
1-195	4-Pym	Me	Pip	6-Me
1-196	4-Pym	Me	Pip	6-MeO
1-197	2-Pyra	Me	MeO	H
1-198	2-Pyra	Me	MeO	6-Cl
1-199	2-Pyra	Me	MeO	6-Me
1-200	2-Pyra	Me	MeO	6-MeO
1-201	2-Pyra	Me	PhO	H
1-202	2-Pyra	Me	PhO	6-Cl
1-203	2-Pyra	Me	PhO	6-Me
1-204	2-Pyra	Me	PhO	6-MeO
1-205	2-Pyra	Me	4-CN-PhO	H
1-206	2-Pyra	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-207	2-Pyra	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-208	2-Pyra	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-209	2-Pyra	Me	4-MeO-PhO	H
1-210	2-Pyra	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-211	2-Pyra	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-212	2-Pyra	Me	4-MeO-PhO	6-MeO

1-213	2-Pyra	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-214	2-Pyra	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-215	2-Pyra	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-216	2-Pyra	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-217	2-Pyra	Me	Ph	H
1-218	2-Pyra	Me	Ph	6-Cl
1-219	2-Pyra	Me	Ph	6-Me
1-220	2-Pyra	Me	Ph	6-MeO
1-221	2-Pyra	Me	Pip	H
1-222	2-Pyra	Me	Pip	6-Cl
1-223	2-Pyra	Me	Pip	6-Me
1-224	2-Pyra	Me	Pip	6-MeO
1-225	2-Py	Me	MeO	H
1-226	2-Py	Me	MeO	6-Cl
1-227	2-Py	Me	MeO	6-Me
1-228	2-Py	Me	MeO	6-MeO
1-229	2-Py	Me	PhO	H
1-230	2-Py	Me	PhO	6-Cl
1-231	2-Py	Me	PhO	6-Me
1-232	2-Py	Me	PhO	6-MeO
1-233	2-Py	Me	4-CN-PhO	H
1-234	2-Py	Me	4-CN-PhO	6-Cl
1-235	2-Py	Me	4-CN-PhO	6-Me
1-236	2-Py	Me	4-CN-PhO	6-MeO
1-237	2-Py	Me	4-MeO-PhO	H
1-238	2-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Cl
1-239	2-Py	Me	4-MeO-PhO	6-Me
1-240	2-Py	Me	4-MeO-PhO	6-MeO
1-241	2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	H
1-242	2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Cl
1-243	2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-Me
1-244	2-Py	Me	3,4-diMeO-PhO	6-MeO
1-245	2-Py	Me	Ph	H
1-246	2-Py	Me	Ph	6-Cl
1-247	2-Py	Me	Ph	6-Me
1-248	2-Py	Me	Ph	6-MeO
1-249	2-Py	Me	Pip	H
1-250	2-Py	Me	Pip	6-Cl
1-251	2-Py	Me	Pip	6-Me
1-252	2-Py	Me	Pip	6-MeO
1-253	1-Me-2-Oxo-3-Py	Me	PhO	H
1-254	1-Me-2-Oxo-3-Py	Me	PhO	6-Cl
1-255	1-Me-2-Oxo-3-Py	Me	Ph	H
1-256	1-Me-2-Oxo-3-Py	Me	Ph	6-Cl
1-257	N-Oxide-4-Py	Me	Ph	H
1-258	N-Oxide-4-Py	Me	Ph	6-Cl
1-259	1-Me-2-Oxo-5-Py	Me	PhO	H
1-260	1-Me-2-Oxo-5-Py	Me	PhO	6-Cl
1-261	1-Me-2-Imd	Me	Ph	H
1-262	1-Me-2-Imd	Me	Ph	6-Cl

1-263	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub> O	PhO	H
1-264	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub> O	PhO	6-Cl
1-265	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub> O	Ph	H
1-266	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub> O	Ph	6-Cl
1-267	4-Py	iPrO	PhO	H
1-268	4-Py	iPrO	PhO	6-Cl
1-269	4-Py	iPrO	Ph	H
1-270	4-Py	iPrO	Ph	6-Cl
1-271	4-Py	BnO	PhO	H
1-272	4-Py	BnO	PhO	6-Cl
1-273	4-Py	BnO	Ph	H
1-274	4-Py	BnO	Ph	6-Cl
1-275	4-Py	(Me) <sub>2</sub> N	PhO	H
1-276	4-Py	(Me) <sub>2</sub> N	PhO	6-Cl
1-277	4-Py	(Me) <sub>2</sub> N	Ph	H
1-278	4-Py	(Me) <sub>2</sub> N	Ph	6-Cl
1-279	4-Py	N-Me-Hpipa	PhO	H
1-280	4-Py			N-Me-Hpipa
	PhO		6-Cl	
1-281	4-Py			N-Me-Hpipa
	Ph		H	
1-282	4-Py			N-Me-Hpipa
	Ph		6-Cl	
1-283	4-Py			Cl
	PhO		H	
1-284	4-Py			Cl
	PhO		6-Cl	
1-285	4-Py			Cl
	Ph		H	
1-286	4-Py			Cl
	Ph		6-Cl	
1-287	4-Py			H
	PhO		H	
1-288	4-Py			H
	PhO		6-Cl	
1-289	4-Py			H
	Ph		H	
1-290	4-Py			H
	Ph		6-Cl	
1-291	4-Py			Me
	4-Me-Ph		H	
1-292	4-Py			Me
	4-Me-Ph		6-Cl	
1-293	4-Py			Me
	4-Py		H	
1-294	4-Py			Me
	4-Py		6-Cl	
1-295	4-Py			Me
	Me		H	
1-296	4-Py			Me

Me			6-Cl	
1-297	4-Py			Me
Bn			H	
1-298	4-Py			Me
Bn			6-Cl	
1-299	4-Py			Me
Cl			H	
1-300	4-Py			Me
Cl			6-Cl	
1-301	4-Py			Me
H			H	
1-302	4-Py			Me
H			6-Cl	
1-303	4-Py			Me
PhO			6,7-diMeO	
1-304	4-Py			Me
PhO			6-NO <sub>2</sub>	
1-305	4-Py			Me
PhO			6-AcNH	
1-306	4-Py			Me
PhO			6-Ph	
1-307	4-Py			Me
Ph			6,7-diMeO	
1-309	4-Py	Me	Ph	6-AcNH
1-310	4-Py	Me	Ph	6-Ph

【0044】

【化6】

【0045】

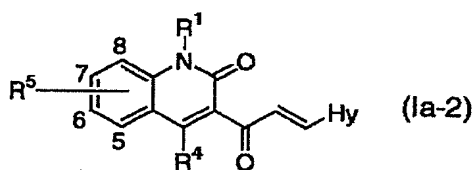


表2

化合物 番 号	Hy	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
2-1	4-Py	Me	Ph	H
2-2	4-Py	Me	Ph	6-Cl
2-3	4-Py	Me	Ph	6-Me
2-4	4-Py	Me	Ph	6-MeO
2-5	4-Py	Me	Ph	6,7-diMeO
2-6	4-Py	Me	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-7	4-Py	Me	Ph	6-AcNH
2-8	4-Py	Me	Ph	6-Ph
2-9	4-Py	iPr	Ph	H
2-10	4-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-11	4-Py	iPr	Ph	6-Me

2-12	4-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-13	4-Py	iPr	Ph	6,7-di MeO
2-14	4-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-15	4-Py	iPr	Ph	6-AcNH
2-16	4-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-17	4-Py	iPr	4-CN-Ph	H
2-18	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6-Cl
2-19	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6-Me
2-20	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6-MeO
2-21	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6,7-di MeO
2-22	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-23	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6-AcNH
2-24	4-Py	iPr	4-CN-Ph	6-Ph
2-25	4-Py	iPr	4-Me-Ph	H
2-26	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6-Cl
2-27	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6-Me
2-28	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6-MeO
2-29	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6,7-di MeO
2-30	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-31	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6-AcNH
2-32	4-Py	iPr	4-Me-Ph	6-Ph
2-33	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	H
2-34	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6-Cl
2-35	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6-Me
2-36	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6-MeO
2-37	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6,7-di MeO
2-38	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-39	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6-AcNH
2-40	4-Py	iPr	4-MeO-Ph	6-Ph
2-41	4-Py	Bn	Ph	H
2-42	4-Py	Bn	Ph	6-Cl
2-43	4-Py	Bn	Ph	6-Me
2-44	4-Py	Bn	Ph	6-MeO
2-45	4-Py	Bn	Ph	6,7-di MeO
2-46	4-Py	Bn	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-47	4-Py	Bn	Ph	6-AcNH
2-48	4-Py	Bn	Ph	6-Ph
2-49	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	H
2-50	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6-Cl
2-51	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6-Me
2-52	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6-MeO
2-53	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6,7-di MeO
2-54	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-55	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6-AcNH
2-56	4-Py	MeOCOCH <sub>2</sub>	Ph	6-Ph
2-57	4-Py	H	Ph	H
2-58	4-Py	H	Ph	6-Cl
2-59	4-Py	H	Ph	6-Me
2-60	4-Py	H	Ph	6-MeO
2-61	4-Py	H	Ph	6,7-di MeO



2-62	4-Py	H	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-63	4-Py	H	Ph	6-AcNH
2-64	4-Py	H	Ph	6-Ph
2-65	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	H
2-66	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-67	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6-Me
2-68	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-69	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-70	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-71	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6-AcNH
2-72	2-Cl-4-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-73	3-Py	iPr	Ph	H
2-74	3-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-75	3-Py	iPr	Ph	6-Me
2-76	3-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-77	3-Py	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-78	3-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-79	3-Py	iPr	Ph	6-AcNH
2-80	3-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-81	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	H
2-82	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-83	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6-Me
2-84	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-85	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-86	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-87	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6-AcNH
2-88	2-Cl-3-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-89	2-OH-3-Py	iPr	Ph	H
2-90	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-91	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6-Me
2-92	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-93	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-94	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-95	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6-AcNH
2-96	2-OH-3-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-97	2-Me-5-Py	iPr	Ph	H
2-98	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-99	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6-Me
2-100	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-101	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-102	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-103	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6-AcNH
2-104	2-Me-5-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-105	2-Py	iPr	Ph	H
2-106	2-Py	iPr	Ph	6-Cl
2-107	2-Py	iPr	Ph	6-Me
2-108	2-Py	iPr	Ph	6-MeO
2-109	2-Py	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-110	2-Py	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-111	2-Py	iPr	Ph	6-AcNH

2-112	2-Py	iPr	Ph	6-Ph
2-113	4-Pym	iPr	Ph	H
2-114	4-Pym	iPr	Ph	6-Cl
2-115	4-Pym	iPr	Ph	6-Me
2-116	4-Pym	iPr	Ph	6-MeO
2-117	4-Pym	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-118	4-Pym	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-119	4-Pym	iPr	Ph	6-AcNH
2-120	4-Pym	iPr	Ph	6-Ph
2-121	2-Pyra	iPr	Ph	H
2-122	2-Pyra	iPr	Ph	6-Cl
2-123	2-Pyra	iPr	Ph	6-Me
2-124	2-Pyra	iPr	Ph	6-MeO
2-125	2-Pyra	iPr	Ph	6,7-diMeO
2-126	2-Pyra	iPr	Ph	6-NO <sub>2</sub>
2-127	2-Pyra	iPr	Ph	6-AcNH
2-128	2-Pyra	iPr	Ph	6-Ph

【0046】

【化7】

【0047】

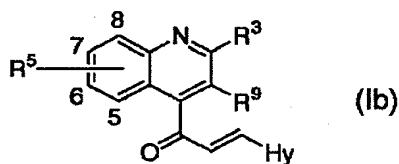


表3

化合物 番 号	Hy	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>5</sup>
3-1	4-Py	H	H	H
3-2	4-Py	H	H	6-Cl
3-3	4-Py	H	H	6-Me
3-4	4-Py	H	H	6-MeO
3-5	4-Py	H	H	6,7-diMeO
3-6	4-Py	H	H	6-NO <sub>2</sub>
3-7	4-Py	H	H	6-AcNH
3-8	4-Py	H	H	6-Ph
3-9	4-Py	H	Cl	H
3-10	4-Py	H	Cl	6-Cl
3-11	4-Py	H	Cl	6-Me
3-12	4-Py	H	Cl	6-MeO
3-13	4-Py	H	Cl	6,7-diMeO
3-14	4-Py	H	Cl	6-NO <sub>2</sub>
3-15	4-Py	H	Cl	6-AcNH
3-16	4-Py	H	Cl	6-Ph
3-17	4-Py	H	Me	H
3-18	4-Py	H	Me	6-Cl
3-19	4-Py	H	Me	6-Me

3-20	4-Py	H	Me	6-MeO
3-21	4-Py	H	Me	6,7-diMeO
3-22	4-Py	H	Me	6-NO <sub>2</sub>
3-23	4-Py	H	Me	6-AcNH
3-24	4-Py	H	Me	6-Ph
3-25	4-Py	H	MeO	H
3-26	4-Py	H	MeO	6-Cl
3-27	4-Py	H	MeO	6-Me
3-28	4-Py	H	MeO	6-MeO
3-29	4-Py	H	MeO	6,7-diMeO
3-30	4-Py	H	MeO	6-NO <sub>2</sub>
3-31	4-Py	H	MeO	6-AcNH
3-32	4-Py	H	MeO	6-Ph
3-33	4-Py	H	Ph	H
3-34	4-Py	H	Ph	6-Cl
3-35	4-Py	H	Ph	6-Me
3-36	4-Py	H	Ph	6-MeO
3-37	4-Py	H	Ph	6,7-diMeO
3-38	4-Py	H	Ph	6-NO <sub>2</sub>
3-39	4-Py	H	Ph	6-AcNH
3-40	4-Py	H	Ph	6-Ph
3-41	4-Py	Cl	H	H
3-42	4-Py	Cl	H	6-Cl
3-43	4-Py	Cl	H	6-Me
3-44	4-Py	Cl	H	6-MeO
3-45	4-Py	Cl	H	6,7-diMeO
3-46	4-Py	Cl	H	6-NO <sub>2</sub>
3-47	4-Py	Cl	H	6-AcNH
3-48	4-Py	Cl	H	6-Ph
3-49	4-Py	Me	H	H
3-50	4-Py	Me	H	6-Cl
3-51	4-Py	Me	H	6-Me
3-52	4-Py	Me	H	6-MeO
3-53	4-Py	Me	H	6,7-diMeO
3-54	4-Py	Me	H	6-NO <sub>2</sub>
3-55	4-Py	Me	H	6-AcNH
3-56	4-Py	Me	H	6-Ph
3-57	4-Py	MeO	H	H
3-58	4-Py	MeO	H	6-Cl
3-59	4-Py	MeO	H	6-Me
3-60	4-Py	MeO	H	6-MeO
3-61	4-Py	MeO	H	6,7-diMeO
3-62	4-Py	MeO	H	6-NO <sub>2</sub>
3-63	4-Py	MeO	H	6-AcNH
3-64	4-Py	MeO	H	6-Ph
3-65	4-Py	Ph	H	H
3-66	4-Py	Ph	H	6-Cl
3-67	4-Py	Ph	H	6-Me
3-68	4-Py	Ph	H	6-MeO
3-69	4-Py	Ph	H	6,7-diMeO

3-70	4-Py	Ph	H	6-NO <sub>2</sub>
3-71	4-Py	Ph	H	6-AcNH
3-72	4-Py	Ph	H	6-Ph
3-73	2-Cl-4-Py	H	Ph	H
3-74	2-Cl-4-Py	Cl	H	H
3-75	2-Cl-4-Py	Me	H	H
3-76	2-Cl-4-Py	MeO	H	H
3-77	2-Cl-4-Py	Ph	H	H
3-78	3-Py	H	Ph	H
3-79	3-Py	Cl	H	H
3-80	3-Py	Me	H	H
3-81	3-Py	MeO	H	H
3-82	3-Py	Ph	H	H
3-83	2-Cl-3-Py	H	Ph	H
3-84	2-Cl-3-Py	Cl	H	H
3-85	2-Cl-3-Py	Me	H	H
3-86	2-Cl-3-Py	MeO	H	H
3-87	2-Cl-3-Py	Ph	H	H
3-88	2-OH-3-Py	H	Ph	H
3-89	2-OH-3-Py	Cl	H	H
3-90	2-OH-3-Py	Me	H	H
3-91	2-OH-3-Py	MeO	H	H
3-92	2-OH-3-Py	Ph	H	H
3-93	2-Me-5-Py	H	Ph	H
3-94	2-Me-5-Py	Cl	H	H
3-95	2-Me-5-Py	Me	H	H
3-96	2-Me-5-Py	MeO	H	H
3-97	2-Me-5-Py	Ph	H	H
3-98	2-Py	H	Ph	H
3-99	2-Py	Cl	H	H
3-100	2-Py	Me	H	H
3-101	2-Py	MeO	H	H
3-102	2-Py	Ph	H	H
3-103	4-Pym	H	Ph	H
3-104	4-Pym	Cl	H	H
3-105	4-Pym	Me	H	H
3-106	4-Pym	MeO	H	H
3-107	4-Pym	Ph	H	H
3-108	2-Pyra	H	Ph	H
3-109	2-Pyra	Cl	H	H
3-110	2-Pyra	Me	H	H
3-111	2-Pyra	MeO	H	H
3-112	2-Pyra	Ph	H	H

表中、「Ac」はアセチルを示し、「Bn」はベンジルを示し、「Hpipa」はホモピペラジノを示し、「Imd」はイミダゾリルを示し、「Me」はメチルを示し、「Ph」はフェニルを示し、「Pip」はピペリジノを示し、「iPr」はイソプロピルを示し、「Py」はピリジルを示し、「Pym」はピリミジニルを示し、「Pyra」はピラジニルを示す。

上記表中、好適な化合物としては、例示化合物番号1-1乃至1-6、1-9乃至1-37、1-50乃至1-52、1-78、1-89、1-106、1-134、1-145乃至1-162、1-173乃至1-190、1-197乃至1-224、1-229乃至1-244、1-246、1-253、1-256、1-25

8、1-259、1-262、1-266、1-270、1-274、1-278、1-282、1-286、1-299乃至1-310、2-1乃至2-48、2-50、2-57乃至2-63、2-65乃至2-71、2-97乃至2-103、2-105乃至2-111、2-113乃至2-119、2-121乃至2-127、3-1乃至3-72、並びに3-103乃至3-112の化合物を挙げることができ、更に好適な化合物としては、例示化合物番号1-1乃至1-6、1-9乃至1-37、1-50乃至1-52、1-78、1-89、1-106、1-134、1-145乃至1-162、1-173乃至1-190、1-197乃至1-224、1-229乃至1-244、1-246、1-253、1-256、1-258、1-259、1-262、1-266、1-270、1-274、1-278、1-282、1-286、1-299乃至1-310、2-1乃至2-7、2-9乃至2-15、2-17乃至2-23、2-25乃至2-31、2-33乃至2-39、2-41乃至2-47、2-50、2-57乃至2-63、2-65乃至2-71、2-97乃至2-103、2-105乃至2-111、2-113乃至2-119、2-121乃至2-127、3-1乃至3-7、3-9乃至3-15、3-17乃至3-23、3-

25乃至3-31、3-33乃至3-39、3-41乃至3-47、3-49乃至3-55、3-57乃至3-63、3-65乃至3-71、並びに3-103乃至3-112の化合物を挙げることができ、更に好適な化合物としては、例示化合物番号1-1、1-5、1-9、1-10、1-13、1-17、1-21、1-24乃至1-26、1-33、1-50、1-134、1-145、1-173、1-218、1-229、1-256、1-258、1-262、1-274、1-299、2-1、2-2、2-9乃至2-15、2-42、2-60、3-33、3-41、3-49、3-57、並びに3-65の化合物を挙げることができる。

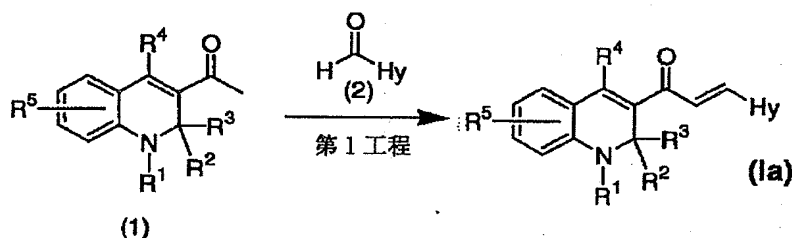
【0048】

【発明を実施するための形態】本発明の一般式(I)を有する化合物は、下記<A法>又は<B法>にしたがって製造することができる。

<A法>A法は、一般式(I)中、R<sup>9</sup>が式： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Hy}$ （式中、Hyは前記と同意義を示す。）を有する基である化合物を製造するための方法である。

【0049】

【化8】



【0050】（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びHyは前記と同意義を示す。）

第1工程は、化合物(1)とヘテロ芳香族アルデヒド(2)とを、溶媒中、塩基の存在下、触媒の存在下で反応させることにより、本発明の化合物(Ia)を製造する工程である。

【0051】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類のような有機溶媒；又はこれらの有機溶媒と水の混合溶媒を挙げることができる。更に好適には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン又は

水とこれらの混合溶媒が用いられる。

【0052】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジ

ン、ピコリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。更に好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン又は1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)が用いられる。

【0053】触媒としては、好適には層間移動触媒が用いられ、更に好適には、テトラブチルアンモニウムブロミド、セチルトリメチルアンモニウムブロミドのようなハロゲン化アンモニウム塩が用いられる。

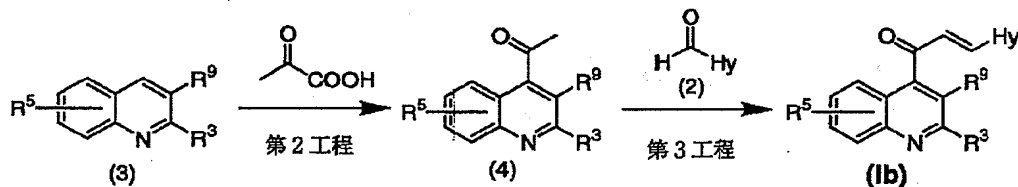
【0054】反応温度は-20℃乃至100℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至80℃である。

【0055】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、15分間乃至3時間である。

<B法>B法は、一般式(I)中、R<sup>4</sup>が式： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Hy}$ (式中、Hyは前記と同意義を示す。)を有する基である化合物を製造するための方法である。

【0056】

【化9】



【0057】(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>及びHyは前記と同意義を示す。)

第2工程は、キノリン誘導体(3)とピルビン酸とを、溶媒中で、銀塩、過硫酸塩及び酸の存在下で反応させて、アセチルキノリン誘導体(4)を製造する工程である。

【0058】使用される溶媒としては、好適には、水、又は塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類と水の混合溶媒を挙げることができる。更に好適には水、又は塩化メチレンと水の混合溶媒が用いられる。

【0059】使用される銀塩としては、例えば、硝酸銀、酢酸銀を挙げることができる。

【0060】使用される過硫酸塩としては、例えば、過硫酸アンモニウム、過硫酸カリウムを挙げることができる。

【0061】使用される酸としては、好適には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、磷酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。更に好適には、塩酸、硫酸、硝酸又はトリフルオロ酢酸が用いられる。

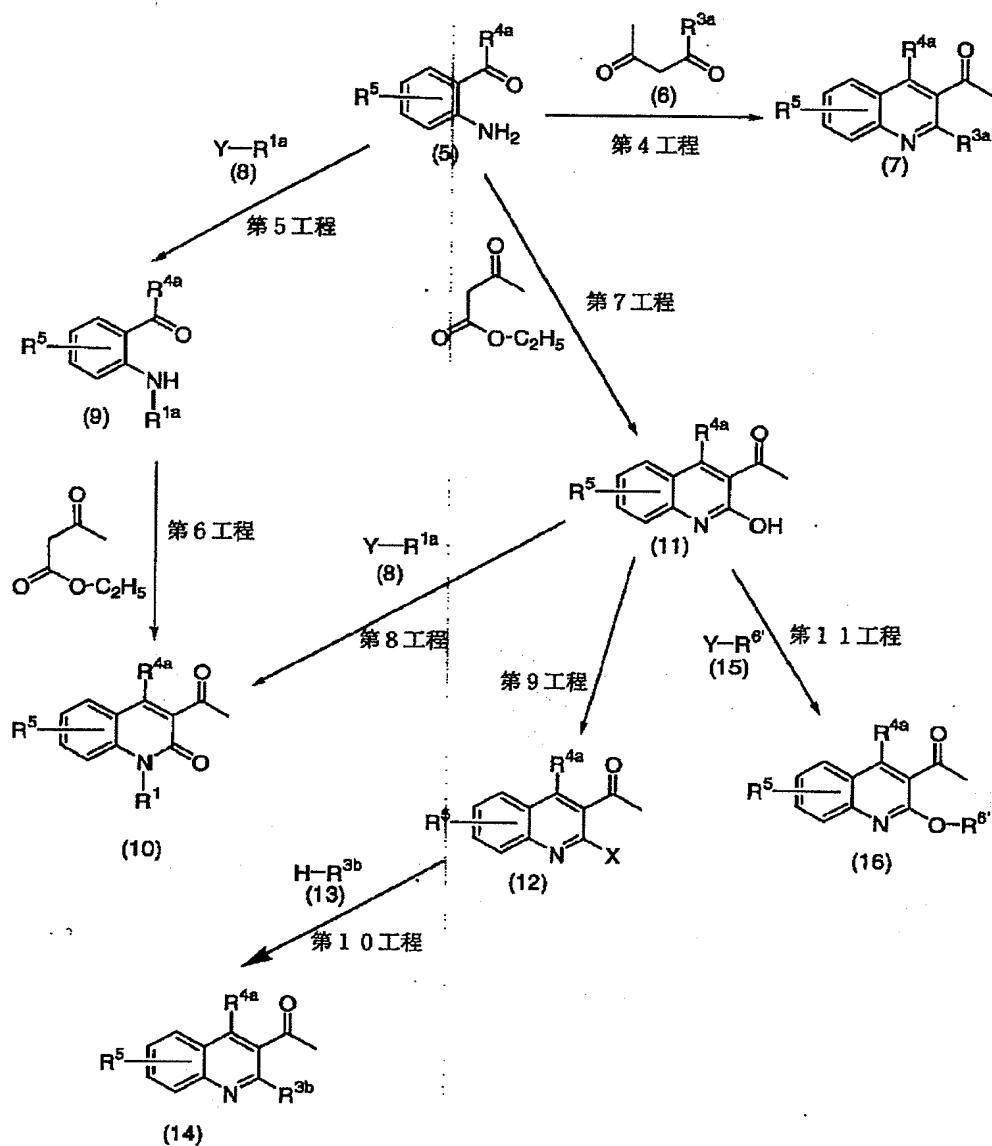
【0062】反応温度は0℃乃至150℃で行なわれるが、好適には、5℃乃至100℃である。

【0063】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、30分間乃至5時間である。第3工程は、アセチルキノリン誘導体(4)とヘテロ芳香族アルデヒド(2)とを、溶媒中、塩基の存在下、触媒の存在下で反応させることにより、本発明の化合物(Ib)を製造する工程であり、本工程は、第1工程の方法に準じて実施される。上記<A法>及び<B法>における出発物質である化合物(1)、化合物(2)及び化合物(3)は公知であるか、公知の化合物から公知の方法に準じて製造することができる。特に、化合物(1)については、下記<C法>又は<D法>に準じて製造することができる。

<C法>C法は、化合物(1)において、R<sup>4</sup>が、水素原子、アリール基、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は、置換基群α及び置換基群βから選択される基で置換されたヘテロアリール基である化合物を製造する方法である。

【0064】

【化10】



【0065】(式中、R<sup>1a</sup>は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示し、R<sup>3a</sup>は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 $\alpha$ から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、アラルキル基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアラルキル基を示し、R<sup>3b</sup>は、式： $-\text{O}-\text{R}^6$  (式中、R<sup>6</sup>は前記と同意義を示す。)、 $-\text{S}-\text{R}^6$  (式中、R<sup>6</sup>は前記と同意義を示す。))若しくは $-\text{NR}^7\text{R}^8$  (式中、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は前記と同意義を示す。)を有する基を示

し、R<sup>4a</sup>は、水素原子、アリール基、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたアリール基、ヘテロアリール基、又は、置換基群 $\alpha$ 及び置換基群 $\beta$ から選択される基で置換されたヘテロアリール基を示し、Xは、ハロゲン原子 (好適には、塩素原子又は酸素原子)を示し、Yは、脱離基を示す。

【0066】Yの定義における「脱離基」とは、通常、求核残基として脱離する基を示し、例えば、弗素、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；トリクロロメキシのようなトリハロゲノメチルオキシ基；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲノ低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリ

ールスルホニルオキシ基を挙げることができる。好適には、ハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基であり、特に好適には、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ又はp-トルエンスルホニルオキシである。) 第4工程は、アニリン誘導体(5)と1,3-ジケト化合物(6)とを、溶媒の存在下又は非存在下、酸触媒の存在下、公知の方法(例えばFriedlander反応(J. Heterocycle Chem., 4, 565, 1967等)に準じて縮合させることにより、化合物(7)を製造する工程である。

【0067】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、硫酸、酢酸のような酸; メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類; ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類のような有機溶媒; 又はこれらの有機溶媒と水の混合溶媒を挙げることができる。

【0068】酸触媒としては通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。

【0069】反応温度は0℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、50℃乃至150℃である。

【0070】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、30分間乃至5時間である。

【0071】尚、R<sup>3a</sup>が水素原子である化合物を製造する場合は、本工程においてジケト化合物(6)の代わりに、アセチルアセトアルデヒドジメチルアセタールを用いて反応を行なうことにより、そのような化合物を製造することができる。第5工程は、アニリン誘導体(5)と化合物(8)とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させて、化合物(9)を製造する工程である。

【0072】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類; ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類; メ

チレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類; ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。特に好適には、トルエン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン又はN, N-ジメチルホルムアミドが用いられる。

【0073】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類; 炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類; 水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類; 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類; 弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類; ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類; メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類; N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソブチルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABC O)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。特に好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、ジイソブチルエチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドが用いられる。

【0074】反応温度は-20℃乃至150℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至100℃である。

【0075】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、



反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至10時間であり、好適には、15分間乃至5時間である。第6工程は化合物(9)とアセト酢酸エチルとを反応させて3-アセチルキノロン化合物(10)を製造する工程である。

【0076】反応温度は0℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、50℃乃至150℃である。

【0077】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、30分間乃至3時間である。第7工程は、アニリン誘導体(5)とアセト酢酸エチルとを反応させて3-アセチル-2-ヒドロキシキノリン化合物(11)を製造する工程であり、第6工程に記載の方法に準じて実施される。第8工程は、3-アセチル-2-ヒドロキシキノリン化合物(11)と化合物(8)とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させて、化合物(10)を製造する工程であり、第5工程に記載の方法に準じて実施される。第9工程は、3-アセチル-2-ヒドロキシキノリン化合物(11)に、溶媒の存在下又は非存在下、ハロゲン化剤を反応させて、3-アセチル-2-ハロキノリン化合物(12)を製造する工程である。

【0078】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類を挙げることができる。特に好適には、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチレンクロリド又はクロロホルムが用いられる。

【0079】使用されるハロゲン化剤としては、通常の反応においてハロゲン化剤として用いられるものであれば特に限定はないが、好適には、チオニルクロリド、チ

オニルプロミド、チオニルアイオダイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルプロミド、スルフリルアイオダイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三ヨウ化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五ヨウ化リンのような五ハロゲン化リン類又はオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシヨウ化リンのようなオキシハロゲン化リン類を挙げることができ、特に好適には、チオニルクロリド、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン又はオキシ塩化リンが用いられる。

【0080】反応温度は0℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、50℃乃至150℃である。

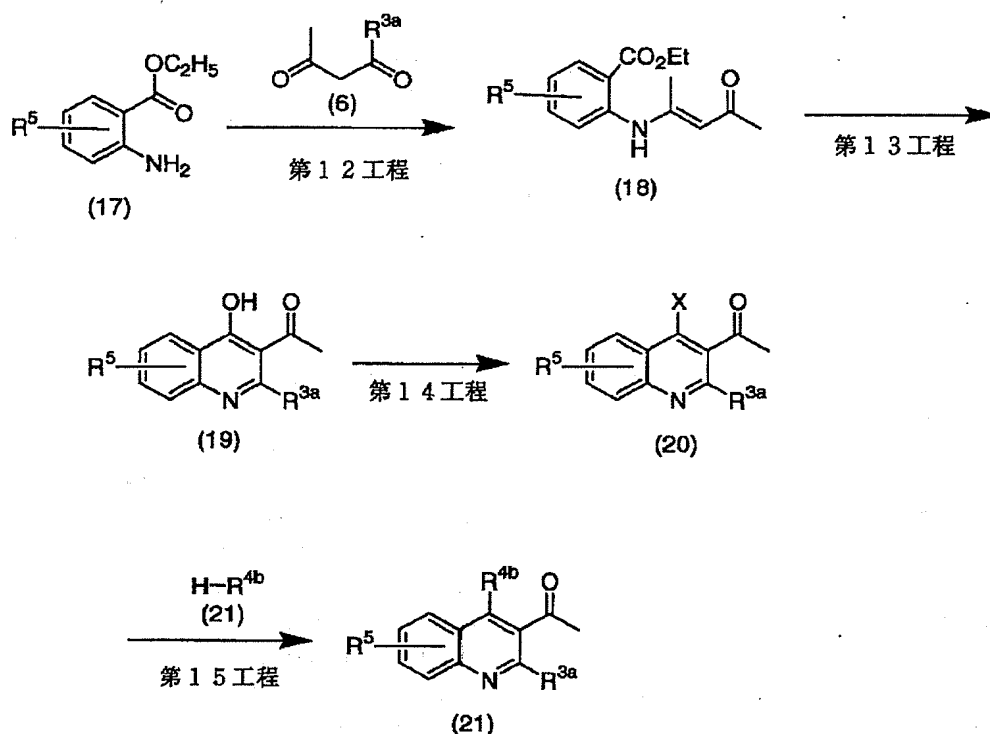
【0081】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、30分間乃至3時間である。

【0082】尚、化合物(12)は、 $R^3$ が水素原子である化合物(7)を本工程に準じてハロゲン化することによっても製造される。第10工程は、3-アセチル-2-ハロキノリン化合物(12)と化合物(13)とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させて、化合物(14)を製造する工程であり、第5工程に記載の方法に準じて実施される。第11工程は、3-アセチル-2-ヒドロキシキノリン化合物(11)と化合物(15)とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させて、化合物(16)を製造する工程であり、第5工程に記載の方法に準じて実施される。

<D法>D法は、化合物(1)において、 $R^4$ が、式： $-O-R^6$ （式中、 $R^6$ は前記と同意義を示す。）、 $-S-R^6$ （式中、 $R^6$ は前記と同意義を示す。）若しくは $-NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記と同意義を示す。）を有する基である化合物を製造する方法である。

【0083】

【化11】



【0084】(式中、 $R^{3a}$ 及び $R^5$ は前記と同意義を示し、 $R^{4b}$ は、式： $-O-R^6$ (式中、 $R^6$ は前記と同意義を示す。)、 $-S-R^6$ (式中、 $R^6$ は前記と同意義を示す。)若しくは $-NR^7R^8$ (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記と同意義を示す。)を有する基を示す。第12工程は、アントラニル酸エチル誘導体(17)と1,3-ジケト化合物(6)とを、溶媒の存在下又は非存在下、酸触媒の存在下で縮合させることにより、化合物(18)を製造する工程である。

【0085】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができる。

【0086】酸触媒としては通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、磷酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。更に好適には、塩酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はカンファースルホン酸が用いられる。

【0087】反応温度は0℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、50℃乃至150℃である。

【0088】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、30分間乃至5時間である。第13工程は、化合物(18)を、溶

媒中、塩基で処理することにより、3-アセチル-4-ヒドロキシキノリン誘導体(19)を製造する工程である。

【0089】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類を挙げることができる。特に好適には、メタノール又はエタノールが用いられる。

【0090】使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチル

アミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソブチルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(7-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABC O)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。特に好適には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド、トリエチルアミン又はDBUが用いられる。

【0091】反応温度は0℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、20℃乃至150℃である。

【0092】反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至2日間であり、好適には、30分間乃至10時間である。第14工程は、3-アセチル-4-ヒドロキシキノリン誘導体(19)に、溶媒の存在下又は非存在下、ハロゲン化剤を反応させて、3-アセチル-4-ハロキシキノリン化合物(20)を製造する工程であり、第9工程に記載の方法に準じて実施される。第15工程は、3-アセチル-4-ハロキシキノリン化合物(20)に化合物(21)とを、溶媒中、塩基の存在下で反応させて、化合物(21)を製造する工程であり、第5工程に記載の方法に準じて実施される。上記<C法>及び<D法>において出発原料として用いられる、化合物(5)、化合物(6)、化合物(8)及び化合物(15)は、公知であるか、公知の化合物から容易に合成することができる。例えば、化合物(5)を製造する場合には、J. Org. Chem., 27, 3781, 1962; Synthesis, 677, 1980に記載の方法を採用することもできる。上記各反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

【0093】例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には汙過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

【0094】得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セフ

ァデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体クロマトグラフィーである。)を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。本発明の一般式(I)を有する化合物は優れた細胞接着阻害作用及びサイトカイン産生抑制作用を示すので、医薬として有効である。そのような医薬としては、例えば、慢性関節リウマチ(RA)、変形性関節症(OA)、喘息、アトピー性皮膚炎、心筋および脳の再灌流障害、潰瘍性腸炎、クローン病、肝・腎炎等の自己免疫疾患又は炎症性疾患の予防剤若しくは治療剤、或いは、癌の増殖及び/又は転移を抑制するための医薬を挙げることができる。

【0095】本発明の一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又は誘導体の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与、または注射剤もしくは座剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0096】ここに、賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤をあげることができる。

【0097】滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；および、上記澱粉誘導体などをあ

げることができる。

【0098】結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物をあげることができる。

【0099】崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類をあげることができる。

【0100】安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸をあげることができる。

【0101】矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等をあげることができる。

【0102】本発明の一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又は誘導体の使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg（好ましくは0.5mg）、上限として、2000mg（好ましくは500mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与

高分解能質量スペクトル：実測値  $[M]^+$  295.0773

計算値  $C_{18}H_{14}ClNO$  295.0764

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3052, 1702

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.01 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.65 (1H, d,  $J=8.9$ , 2.3Hz), 7.58-7.51 (4H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.00 (3H, s)。

(b) 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン 3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン (3.34g, 11.3mmol) のメタノール (500mL) 溶液に室温で28%ナトリウムメトキ

高分解能質量スペクトル：実測値  $[M]^+$  384.1030

計算値  $C_{24}H_{17}ClN_2O$  384.1029

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3434, 3030, 1654, 1594, 1560

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.59 (2H, d,  $J=6.1$ Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.3Hz), 7.62 (1H, d, 2.3Hz), 7.51-7.39 (3H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 7.12 (2H, d,  $J=6.1$ Hz), 7.03 (1H, d,  $J=16.4$ Hz), 6.64 (1H, d,  $J=16.4$ Hz), 2.70

の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg（好ましくは0.05mg）、上限として、200mg（好ましくは50mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。以下に実施例、製剤例及び試験例を挙げて、本発明について更に具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0103】

【実施例】

【0104】

【実施例1】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-22)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン (11.67g, 50.4mmol) の酢酸 (50mL) 溶液にアセチルアセトン (5.4mL, 52.3mmol) 及び濃硫酸 (0.5mL) を加え、加熱還流下3時間反応させた。反応混合物を濃アンモニア水 (70mL) と氷水 (200mL) の混合液にかきまぜながら投入すると固体が析出した。濾過、水洗、乾燥後、表題の化合物 (14.77g, 99%) を白色固体として得た。

m.p.: 159.0-160.0°C ( $H_2O$ )

シドメタノール溶液 (5mL, 30.6mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (2mL, 20.4mmol) を加えた。反応終了後、酢酸エチルで反応液を希釈し、飽和塩化アンモニア水、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1で溶出）により精製し、イソプロピルエーテルで洗浄後、表題の化合物 (2.72g, 63%) を白色固体として得た。

m.p.: 124.0-125.0°C ( $iPr_2O$ )

(3H, s)。

【0105】

【実施例2】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(3-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-78)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン (32mg, 0.108mmol) 及びピリジン-3-アルデヒド (30 $\mu$ L, 0.323mmol) を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (40mg, 98%) を白色固体として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  384.1025計算値  $C_{24}H_{17}ClN_2O$  384.1029IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3433, 3057, 16

73, 1650, 1610, 1567

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.57 (1H, m), 8.51 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz), 7.64 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.49-7.35 (3H, m), 7.31-7.21 (3H, m), 7.11 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 2.71 (3H, s)。

【0106】

【実施例3】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(2-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-246)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン (32mg, 0.108mmol) 及びピリジン-2-アルデヒド (30 $\mu$ L, 0.323mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (36mg, 87%) を白色固体として得た。  
m. p.: 171.0-172.0°C (iPr<sub>2</sub>O)

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  384.1031計算値  $C_{24}H_{17}ClN_2O$  384.1030IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3410, 2922, 1649, 1610, 1572

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.57 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.66 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.47-7.20 (7H, m), 7.11 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 2.70 (3H, s)。

【0107】

【実施例4】 1-(2,6-ジメチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-23)

(a) 3-アセチル-2,6-ジメチル-4-フェニルキノリン  
2-アミノ-5-メチルベンゾフェノン (211mg,

1.0mmol) およびアセチルアセトン (130mg, 1.3mmol) を用い、実施例1 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (232mg, 84%) を得た。

$^1H$ NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.00 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.52-7.50 (3H, m), 7.35-7.33 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.99 (3H, s)。

(b) 1-(2,6-ジメチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン  
3-アセチル-2,6-ジメチル-4-フェニルキノリン (90mg, 0.32mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (48mg, 0.45mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (49mg, 38%) を白色固体として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  364.1577計算値  $C_{25}H_{20}N_2O$  364.1572IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3399, 2573, 1661, 1633, 1600, 1499

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.88 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J=8.7, 1.1$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.50-7.38 (6H, m), 7.24 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 2.84 (3H, s), 2.48 (3H, s)。

【0108】

【実施例5】 1-(2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-21)

(a) 3-アセチル-2-メチル-4-フェニルキノリン  
2-アミノベンゾフェノン (1.97g, 10mmol) 及びアセチルアセトン (1mL, 10mmol) を用い、実施例1 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (2.37g, 91%) を油状物質として得た。  
m. p.: 107.8-111.6°C

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  261.1156計算値  $C_{18}H_{15}NO$  261.1154IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1694

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.72 (1H, t,

$J=8.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.50-7.53 (3H, m), 7.44 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.35-7.37 (2

H, m), 2.70 (3H, s), 2.01 (3H, s)。

(b) 1-(2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例5(a)で得られた3-アセチル-2-メチル-4-フェニルキノリン(260mg, 0.99mmol)

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 350.1413

計算値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O 350.1419

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2542, 1659, 1635, 1603

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.87 (1H, d, J=8.6Hz), 8.80 (2H, d, J=6.2Hz), 8.36 (1H, d, J=8.5Hz), 8.25 (1H, d, J=8.6Hz), 8.18 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (2H, d, J=6.3Hz), 7.88-8.02 (2H, m), 7.50-7.57 (4H, m), 7.14 (1H, d, J=16.3Hz), 3.00 (3H, s)。

【0109】

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 291.1253

計算値 C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub> 291.1259

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2293, 1705, 1620, 1578

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.98 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55-7.47 (3H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=2.9Hz), 3.73 (3H, s), 2.66 (3H, s), 1.99 (3H, s)。

(b) 1-(6-メトキシ-2-メチル-4-フェニル

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 380.1513

計算値 C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 380.1525

IR (film) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2961, 1653, 1620, 1594, 1563

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.58 (2H, d, J=5.9Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.36 (4H, m), 7.34-7.30 (2H, m), 7.12 (2H, d, J=5.9Hz), 7.02 (1H, d, J=16.1Hz), 6.91 (1H, d, J=2.9Hz), 6.64 (1H, d, J=16.1Hz), 3.74 (3H, s), 2.67 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 398.1171

計算値 C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O 398.1186

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3060, 1648, 1610, 1580, 1570

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.06 (1H, d, J=7.3Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8, 2.2Hz), 7.56 (1H, d, J=2.2Hz), 7.54 (1H, t, J=7.3Hz), 7.43-7.36 (3H, m), 7.32-

1) およびピリジン-4-アルデヒド(187 $\mu$ g, 1.98mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(50mg, 14%)を得た。

m. p.: 170.9-175.1 $^{\circ}$ C

【実施例6】 1-(6-メトキシ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-24)

(a) 3-アセチル-6-メトキシ-2-メチル-4-フェニルキノリン

2-アミノ-5-メトキシベンゾフェノン(0.52g, 2.29mmol)及びアセチルアセトン(0.25ml, 2.29mmol)を用い、実施例1(a)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(0.47g, 71%)を白色固体として得た。

キノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-6-メトキシ-2-メチル-4-フェニルキノリン(165mg, 0.752mmol)及びピリジン-4-アルデヒド(140 $\mu$ L, 1.50mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(99mg, 46%)を白色固体として得た。

【0110】

【実施例7】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(6-メチル-2-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-162)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(117mg, 0.369mmol)及び6-メチルピリジン-2-アルデヒド(90mg, 0.792mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(138mg, 87%)を白色固体として得た。

7.28 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=7.3Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, d, J=16.1Hz), 6.97 (1H, d, J=16.1Hz), 2.69 (3H, s), 2.51 (3H, s)。

【0111】

【実施例8】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フ

フェニルキノリン-3-イル)-3-(1-メチル-2-イミダゾリル)プロペノン(例示化合物番号1-262)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(104mg, 0.353mmol)及び1-

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  387.1141

計算値  $C_{23}H_{18}ClN_3O$  387.1138

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3435, 3060, 1638, 1619, 1600

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.04 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.9$ , 2.3Hz), 7.58 (1H, d,  $J=2.3$ Hz), 7.45-7.39 (3H, m), 7.34-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=15.6$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=15.6$ Hz), 3.62 (3H, s), 2.71 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  385.0976

計算値  $C_{23}H_{16}ClN_3O$  385.0982

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3426, 3048, 1649, 1573, 1542

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.16 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=5.1$ Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.2Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 7.45-7.36 (3H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=5.1$ Hz), 7.11 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 6.99 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 2.71 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  385.0984

計算値  $C_{23}H_{16}ClN_3O$  385.0982

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3431, 3061, 1653, 1613, 1567

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.54-8.48 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.3Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.3$ Hz), 7.54-7.29 (5H, m), 7.13 (1H, d,  $J=16.0$ Hz), 7.06 (1H, d,  $J=16.0$ Hz), 2.71 (3H, s)。

【0114】

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  400.0973

計算値  $C_{24}H_{17}ClN_2O_2$  400.0978

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3410, 3038, 1647, 1608

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.09 (2H, d,  $J=7.3$ Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8$

メチルイミダゾール-2-アルデヒド(64mg, 0.706mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(128mg, 94%)を白色固体として得た。

【0112】

【実施例9】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリミジル)プロペノン(例示化合物番号1-190)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(180mg, 0.609mmol)及びピリミジン-4-アルデヒド(142mg, 1.32mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(82mg, 35%)を白色固体として得た。

【0113】

【実施例10】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(2-ピラジル)プロペノン(例示化合物番号1-218)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(176mg, 0.594mmol)及びピラジン-2-アルデヒド(152mg, 1.19mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(20mg, 9%)を白色固体として得た。

【実施例11】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-[4-(N-オキシド)ピリジル]プロペノン(例示化合物番号1-258)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(99mg, 0.334mmol)及びピリジン-4-アルデヒド-N-オキサイド(83mg, 0.669mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(70mg, 52%)を白色固体として得た。

8, 2.2Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 7.49-7.37 (3H, m), 7.33-7.27 (2H, m), 7.14 (2H, d,  $J=7.3$ Hz), 6.98 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 6.49 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 2.70

(3H, s).

【0115】

【実施例12】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(2-クロロ-3-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-106)  
3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニル

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 418.0634計算値 C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 418.0640IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3414, 3058, 1673, 1654, 1605, 1575, 1559

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.36 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.64 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.48-7.42 (3H, m), 7.41 (8H, d, J=16.1 Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=7.7, 4.7 Hz), 6.52 (1H, d, J=6.1 Hz), 2.71 (3H, s)

【0116】

【実施例13】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 400.0989計算値 C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 400.0979IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3435, 3003, 1650, 1600, 1547

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.05 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=9.0, 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J=6.8, 1.9 Hz), 7.41-7.36 (4H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.30 (1H, t, J=6.8 Hz), 2.69 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 414.1137計算値 C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 414.1135IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3437, 3062, 1652, 1596, 1580, 1542

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8, 2.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.43-7.29 (7H, m), 7.20 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.09 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.18 (1H, d, J=6.9 Hz), 3.53 (3H, s), 2.67 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 419.0637計算値 C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 419.0640IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3438, 3057, 1656, 1614, 1589, 1561, 1537

キノリン(101 mg, 0.341 mmol)及び2-クロロピリジン-3-アルデヒド(85 mg, 0.683 mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(97 mg, 68%)を白色固体として得た。

フェニルキノリン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-134)

1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-[3-(2-クロロピリジル)]プロペノン(105 mg, 0.250 mmol)及び6N塩酸(2 ml)を加熱還流下8時間反応させた。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルで反応液を希釈し、炭酸水素ナトリウム水、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1で溶出)により精製し、表題の化合物(90 mg, 90%)を黄色固体として得た。

【0117】

【実施例14】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(N-メチル-2-ピリドン-3-イル)プロペノン(例示化合物番号1-256)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(78 mg, 0.265 mmol)及び1-メチル-2-ピリドン-3-アルデヒド(57 mg, 0.413 mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(103 mg, 94%)を黄色固体として得た。

【0118】

【実施例15】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-50)

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェニルキノリン(83 mg, 0.280 mmol)及び2-クロロピリジン-4-アルデヒド(98 mg, 0.693 mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(56 mg, 38%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.35 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.06 (1H, d,



$J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.47-7.41 (3H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 2.69 (3H, s).

【0119】

【実施例16】 1-(4-クロロ-2-メチルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-299)

(a) N-(1-メチル-3-オキソ-1-ブテニル)アントラニル酸エチルアントラニル酸エチル (25 mL, 0.17 mmol) のトルエン (200 mL) 溶液に 135°C でアセチルアセトン (35 mL, 0.34 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (7.3 mg, 0.04 mmol) を加え Dien-Stark を用いて 2 時間 45 分加熱し脱水反応を行った。反応終了後、酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 で溶出) により精製し、表題の化合物 (16.6 g, 40%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.23 (1H, s), 4.36-4.41 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ )。 (b) 3-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン

実施例 16 (a) で得られた N-(1-メチル-3-オキソ-1-ブテニル)アントラニル酸エチル (16.6 g, 67 mmol) のメタノール溶液に室温で 28%+

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M] $^+$

IR (KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 1652, 756

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.68 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=16.8\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=16.8\text{ Hz}$ ), 2.66 (3H, s)。

【0120】

【実施例17】 1-(4-メトキシ-2-メチルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-1)

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M] $^+$

トリウムメトキシドメタノール溶液 (14 mL, 73.7 mmol) を加え 30 分攪拌した。反応終了後、アンバーライトを加え酸性にしてろ過し溶媒を減圧留去をした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 30:1 で溶出) により精製し、表題の化合物 (10.4 g, 77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.32 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32-7.36 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.57 (3H, s)。

(c) 3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン 実施例 16 (b) で得られた 3-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (9.8 g, 49 mmol) とオキシ塩化リン (35 mL) を 80°C で 3 時間反応させ、反応終了後、反応溶液を氷水に注ぎ塩化アンモニア水でアルカリ性にした。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、表題の化合物 (10.3 g, 96%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.16 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 2.69 (3H, s), 2.54 (3H, s)。

(d) 1-(4-クロロ-2-メチルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン 実施例 16 (c) で得られた 3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン (150 mg, 0.68 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (127  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol) を用いて実施例 1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (178 mg, 85%) を黄色結晶として得た。

308.0719

計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$  308.0716

(a) 3-アセチル-4-メトキシ-2-メチルキノリン

実施例 16 (b) で得られた 3-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (3.0 g, 15 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.1 g, 30 mmol) 及びヨウ化メチル (4.3 mL, 30 mmol) を加え 90°C で 4 時間 30 分反応を行った。反応終了後、反応溶液をろ過した。このろ液を塩化メチレンで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 30:1) により精製し、表題の化合物 (2.6 g, 81%) を得た。

215.0942

計算値 $C_{13}H_{13}NO_2$  215.0938IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1681, 1599, 760 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.43 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.69 (1H, t,  $J=7.0$ Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.40 (1H, t,  $J=7.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.53 (3H, s)。

(b) 1-(4-メトキシ-2-メチルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例17(a)で得られた3-アセチル-4-メトキシ-2-メチルキノリン(2.15g, 10mmol)及びピリジン-4-アルデヒド(2.14g, 20mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(2.02g, 66%)を白色固体として得た。

質量スペクトル:  $C_{19}H_{16}N_2O_2$  実測値  $[M]^+$  304IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3486, 1671, 1616, 1597, 1541 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.61 (2H, d,  $J=4.9$ Hz), 8.46 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.73 (1H, dt,  $J=6.0$ Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, d,  $J=15.6$ Hz), 7.46-7.26 (4H, m), 3.84 (3H, s), 2.59 (3H, s)。高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  277.1089計算値 $C_{18}H_{15}NO_2$  277.1103IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1705, 1591 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.07 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.72 (1H, t,  $J=8.4$ Hz), 7.43 (1H, t,  $J=8.2$ Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.07 (1H, t,  $J=8.4$ Hz), 6.84 (2H, t,  $J=8.5$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.57 (3H, s)。

(b) 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  366.1367計算値 $C_{24}H_{18}N_2O_2$  366.1368IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1680, 1661, 1610, 1590 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.95 (1H, d,  $J=6.0$ Hz), 8.68 (2H, d,  $J=6.2$ Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.95 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.83 (1H, t,  $J=8.3$ Hz), 7.76 (1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.53 (1H, t,  $J=8.3$ Hz), 7.21-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, d,  $J=16.3$ Hz), 7.07 (1H, t,  $J=7.4$ Hz), 6.84 (2H, d,  $J=7.8$ Hz), 2.76 (3H, s)。

【0122】

8.2.0Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, d,  $J=15.6$ Hz), 7.46-7.26 (4H, m), 3.84 (3H, s), 2.59 (3H, s)。

【0121】

【実施例18】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-5)

(a) 3-アセチル-4-フェノキシ-2-メチルキノリン

水素化ナトリウム(72mg, 3mmol)にN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)を加えた後、フェノール(282mg, 3mmol)を加えて室温で10分間攪拌した。実施例16(c)で得られた3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン(330mg, 1.5mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液を加え80℃で2日間反応させた後、水を加えて反応を終了させた。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、表題の化合物(310mg, 99%)を黄色結晶として得た。

m. p.: 132.4-135.9℃

-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-2-メチル-4-フェニルキノリンに代えて、実施例18(a)で得られた3-アセチル-4-フェノキシ-2-メチルキノリン(150mg, 0.5mmol)とピリジン-4-アルデヒド(102μL, 1mmol)を用いて実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(40mg, 20%)を黄色結晶として得た。

m. p.: 145.7-148.5℃

366.1367

【実施例19】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号1-6)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン

2-アミノ-5-クロロ安息香酸メチル(18.56g, 100mmol)およびアセチルアセトン(15.0g, 150mmol)を用い、実施例16(a)の方法に従い反応を行い、2-(1-メチル-3-オキソ-1-ブテニル)アミノ-5-クロロ安息香酸メチルを粗生成物として得た。このものを、精製することなく、更に実施例16(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(17.2g, 73%)を結晶として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  235.0394計算値  $C_{12}H_{10}ClNO_2$  235.4021IR (film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2908, 1685, 1546, 1509 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.04 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 2.50 (3H, s), 2.43 (3H, s).

(b) 3-アセチル-4, 6-ジクロロ-2-メチルキノリン

3-アセチル-6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン (5.02 g, 21.3 mmol) にオキシ塩化リン (18 ml, 193 mmol) を加え、加熱還流下 0.75 時間反応させた。反応混合物を室温に戻し、氷水を加えて 1 時間撹拌した。その後、酢酸エチルで反応液を希釈し、炭酸水素ナトリウム水、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、析出物をヘキサン洗浄、濾過し、表題の化合物 (4.01 g, 74%) を白色固体として得た。

(これを精製することなく次の工程に使用した。)

(c) 3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェノキシキノリン

フェノール (178 mg, 1.82 mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に水素化ナトリウム (78 mg, 1.75 mmol) を加え 20 分間撹拌した。その後、3-アセチル-4, 6-ジクロロ-2-メチルキノリン (371 mg, 1.46 mmol) を加え、80°C で、3 時間反応させた。酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 で溶出) により精製し、表題の化合物 (285 mg, 63%) を白色固体として得た。(これを、精製することなく次の工程に使用した。)

(d) 1-(6-クロロ-2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-フェノキシキノリン (81 mg, 0.259 mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (40  $\mu$ L, 0.518 mmol) を用い、実施例 1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (22 mg, 21%) を黄色固体として得た。高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  400.0972計算値  $C_{27}H_{17}ClN_2O_2$  400.0979IR (film)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3030, 1656, 1614, 1591, 1555 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.64 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 7.27-7.20 (5H, m), 7.03 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.02 (1H, m), 6.83-6.71 (2H, m), 2.68 (3H, s).

【0123】

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  336.0658計算値  $C_{19}H_{13}ClN_2O_2$  336.0666IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3398, 3062, 2229, 1703, 1593 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 2.70 (3H, s), 2.54 (3H, s).

(b) 1-[6-クロロ-2-メチル-4-(4-シア

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  425.0924計算値  $C_{25}H_{16}ClN_3O_2$  425.0931IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3428, 3041, 22

【実施例 20】 1-[6-クロロ-2-メチル-4-(4-シアノフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号 1-10)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-(4-シアノフェノキシ)キノリン  
4-シアノフェノール (174 mg, 1.20 mmol) 及び、3-アセチル-4, 6-ジクロロ-2-メチルキノリン (315 mg, 1.22 mmol) を用い、実施例 19 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (75 mg, 18%) を白色固体として得た。

ノフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-(4-シアノフェノキシ)キノリン (69 mg, 0.206 mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (40  $\mu$ L, 0.412 mmol) を用い、実施例 1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (65 mg, 74%) を黄色固体として得た。m. p.: 88.0-89.0°C (iPr<sub>2</sub>O)

30, 1733, 1656, 1615, 1591

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.69 (2H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, m), 7.77-7.72 (2H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 2.62 (3H, s).

【0124】

【実施例21】 1-[2-メチル-4-(3,4-ジ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  337.1310

計算値  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  337.1314

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1692, 1592, 1512

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.05 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 6.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.54 (3H, s).

(b) 1-[2-メチル-4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  426.1583

計算値  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  426.1580

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1654, 1616, 1593, 1509

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.65 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, s), 6.19 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.69 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  307.1210

計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  307.12108

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1702, 1504

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.05 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 6.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.70 (3

メトキシフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-17)

(a) 3-アセチル-4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-2-メチルキノリン

フェノールに代えて3,4-ジメトキシフェノール (315mg, 2mmol) と実施例16 (c) で得られた3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン (290mg, 1.3mmol) を用いて実施例18 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (244mg, 73%) を得た。

実施例21 (a) で得られた3-アセチル-4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-2-メチルキノリン (100mg, 0.30mmol) のトルエン (3mL) 溶液にピリジン-4-アルデヒド (56 $\mu\text{L}$ , 0.6mmol) を加えた後、炭酸カリウム (205mg, 1.5mmol) 水溶液 (3mL) 及びセチルトリメチルアンモニウムブロマイド (触媒量) を加え20時間反応させた。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4) にて精製し、表題の化合物 (26mg, 20%) を黄色結晶として得た。

【0125】

【実施例22】 1-[2-メチル-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-13)

(a) 3-アセチル-4-(4-メトキシフェノキシ)-2-メチルキノリン

フェノールに代えて4-メトキシフェノール (246mg, 2mmol) と実施例16 (c) で得られた3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン (290mg, 1.3mmol) を用いて実施例18 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (302mg, 99%) を得た。

H, s), 2.54 (3H, s).

(b) 1-[2-メチル-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例22 (a) で得られた3-アセチル-4-(4-メトキシフェノキシ)-2-メチルキノリン (100mg, 0.31mmol) とピリジン-4-アルデヒド (61 $\mu\text{L}$ , 0.6mmol) を用いて実施例21の方

法に従い反応を行い、表題の化合物 (12.5 mg, 10%) を黄色結晶として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  396.1468

計算値  $C_{25}H_{20}N_2O_3$  366.1368

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1679, 1613, 1593, 1505

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.64 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=5.5$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.72-6.76 (4H, m), 3.68 (3H, s), 2.69 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  302.1046

計算値  $C_{19}H_{14}N_2O_2$  302.1055

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 2228, 1704, 1595, 1484

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 2.72 (3H, s), 2.56 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  391.1321

計算値  $C_{25}H_{17}N_3O_2$  391.1321

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1656, 1595

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.68 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.51-7.57 (3H, m), 7.32 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 2.72 (3H, s)。

[0127]

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  263.1155

計算値  $C_{14}H_{17}NO_4$  263.1157

IR (Liquid film)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1720, 1617, 1562

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.45 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.21 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.90 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  231.0892

計算値  $C_{13}H_{13}NO_3$  231.0896

[0126]

【実施例23】 1-[2-メチル-4-(4-シアノフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロベノン (例示化合物番号1-9)

(a) 3-アセチル-4-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルキノリンフェノールに代えて4-シアノフェノール (240 mg, 2 mmol) と実施例16 (c) で得られた3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン (290 mg, 1.3 mmol) を用いて実施例18 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (94 mg, 24%) を得た。

(b) 1-[2-メチル-4-(4-シアノフェノキシ)キノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロベノン

実施例23 (a) で得られた3-アセチル-4-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルキノリン (94.4 mg, 0.31 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (426  $\mu$ L, 4.5 mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (18.7 mg, 15%) を黄色結晶として得た。

【実施例24】 1-[6-メトキ-2-メチル-4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)シキノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロベノン (例示化合物番号1-20)

(a) 2-[1-メチル-3-オキソ-1-ブテニル]アミノ-5-メトキシ安息香酸メチル 2-アミノ-5-メトキシ安息香酸メチル (2.45 g, 13.5 mmol) とアセチルアセトン (2.79 mL, 27 mmol) を用いて実施例16 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (2.24 g, 63%) を油状物質として得た。

(b) 3-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メチル-6-メトキシキノリン

実施例24 (a) で得られた2-[1-メチル-3-オキソ-1-ブテニル]アミノ-5-メトキシ安息香酸メチル (2.24 g, 8.5 mmol) と28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (2.4 mL, 12.8 mmol) を用いて実施例16 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (875 mg, 45%) を得た。

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1578, 1541, 1517

$^1\text{H}$ NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.67 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.50 (3H, s).

(c) 3-アセチル-4-クロロ-2-メチル-6-メトキシキノリン

実施例24(b)で得られた3-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メチル-6-メトキシキノリン (507mg,

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  367.1426

計算値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  367.1420

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1701, 1590, 1510

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.96 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 6.22 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.74 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.52 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  456.1689

計算値  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$  456.1685

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1592, 1510

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.65 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.19 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, s), 6.22 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.65 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  380.529

計算値  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  380.1525

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1203

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.10 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.25-7.29 (1H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.81 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  366.1358

g, 2.2mmol) とオキシ塩化リン (2mL) を用いて実施例16(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (422mg, 77%) を得た。

(d) 3-アセチル-4-(3,4-ジメトキシ)フェノキシ-2-メチル-6-メトキシキノリン

実施例24(c)で得られた3-アセチル-4-クロロ-2-メチル-6-メトキシキノリン (422mg, 1.69mmol) と3,4-ジメトキシフェノール (537mg, 3.4mmol) を用いて実施例18(a)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (156mg, 63%) を黄色結晶として得た。

(e) 1-[6-メトキ-2-メチル-4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)シキノリン-3-イル]-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例24(d)で得られた3-アセチル-4-(3,4-ジメトキシ)フェノキシ-2-メチル-6-メトキシキノリン (156mg, 0.42mmol) とピリジン-4-アルデヒド (79.8 $\mu\text{L}$ , 0.8mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (98mg, 51%) を黄色結晶として得た。

【0128】

【実施例25】 1-[2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル]-3-(6-メチル-2-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-145)

実施例18(a)で製造した3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (100mg, 0.36mmol) と、ピリジン-4-アルデヒドに代えて、6-メチルピリジン-2-アルデヒド (65.5mg, 0.54mmol) を用いて実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (86mg, 63%) を黄色結晶として得た。

2.69 (3H, s), 2.54 (3H, s)

【0129】

【実施例26】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(2-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-229)

実施例18(a)で製造した3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (100mg, 0.36mmol) と、ピリジン-2-アルデヒド (51 $\mu\text{L}$ , 0.5mmol) を用いて実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (71mg, 54%) を黄色結晶として得た。

計算値 $C_{24}H_{18}N_2O_2$  366.1368IR (KBr) /  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1645, 1484, 1202

【0130】

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.64 (1H, d,  $J=3.7$ Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.89 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.68-7.78 (2H, m), 7.46 (1H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.27-7.28 (1H, m), 7.19 (2H, d,  $J=7.3$ Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.3$ Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 2.70 (3H, s).

【実施例27】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(4-ピリミジル)プロペノン (例示化合物番号1-173)

実施例18(a)で製造した3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (100mg, 0.36mmol) と、ピリミジン-4-アルデヒド (156 $\mu$ L, 0.72mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (27.8mg, 21%) を黄色結晶として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  367.1322計算値 $C_{23}H_{17}N_3O_2$  367.1320IR (KBr) /  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1572, 1483, 1206

z), 2.71 (3H, s).

【0131】

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.23 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J=5.2$ Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.78 (1H, t,  $J=8.0$ Hz), 7.59 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 7.48 (1H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.29 (1H, d,  $J=5.2$ Hz), 7.19-7.26 (3H, m), 6.99 (1H, t,  $J=7.3$ Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.8$ Hz).

【実施例28】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(2-クロロ-3-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-90)

3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (139mg, 0.5mmol) 及び2-クロロピリジン-3-アルデヒド (141mg, 1.0mmol) を用い、実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (172mg, 86%) を白色固体として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  401.1053計算値 $C_{24}H_{17}ClN_2O_2$  401.1062IR (KBr) /  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3050, 1678, 1603, 1481, 1399

H, s).

【0132】

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.39 (1H, dd,  $J=4.5, 1.6$ Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.88 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.79-7.75 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=16.3$ Hz), 7.47 (1H, dt,  $J=7.1, 1.0$ Hz), 7.27-7.20 (4H, m), 7.00 (1H, t,  $J=7.6$ Hz), 6.92 (1H, d,  $J=16.3$ Hz), 6.82 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 2.73 (3H, s).

【実施例29】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(1-メチル-2-ピリドン-5-イル)プロペノン (例示化合物番号1-259)

3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (111mg, 0.4mmol) 及び1-メチル-2-ピリドン-5-アルデヒド (110mg, 0.8mmol) を用い、実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (115mg, 72%) を白色固体として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  396.1472計算値 $C_{25}H_{20}N_2O_3$  396.1478IR (KBr) /  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3433, 3063, 1666, 1640, 1619, 1587

H, d,  $J=16.1$ Hz), 6.58 (1H, d,  $J=9.6$ Hz), 3.52 (3H, s), 2.71 (3H, s).

【0133】

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.87 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.77 (1H, dt,  $J=6.1, 1.5$ Hz), 7.51-7.46 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=2.9$ Hz), 7.27-7.21 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 7.01 (1H, t,  $J=7.3$ Hz), 6.81-6.79 (2H, m), 6.66 (1H, s).

【実施例30】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(1-メチル-2-ピリドン-3-イル)プロペノン (例示化合物番号1-253)

3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (111mg, 0.4mmol) 及び1-メチル-2-ピリドン-3-アルデヒド (110mg, 0.8mmol) を用い、実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (115mg, 72%) を白色固体として得た。

1) を用い、実施例 1 (b) の方法に従い反応を行い、  
表題の化合物 (118mg, 74%) を白色固体として

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  396.1465

計算値  $C_{25}H_{20}N_2O_3$  396.1486

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3428, 3081, 1658, 1645, 1591, 1541

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.08 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.0$ , 1.0Hz), 7.72 (1H, d,  $J=7.3$ , 1.2Hz), 7.55 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=7.1$ , 1.9Hz), 7.44-7.37 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=16.0$ Hz), 7.19 (1H, d,  $J=1.2$ Hz), 6.96 (1H, t,  $J=6.9$ Hz), 6.82 (1H, t,  $J=8.4$ Hz)

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  400.0981

計算値  $C_{24}H_{17}ClN_2O_2$  400.0975

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3069, 1660, 1618, 1588, 1484

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.40 (1H, d,  $J=5.1$ Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.2$ Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.0Hz), 7.78 (1H, dt,  $J=7.8$ , 1.0Hz), 7.48 (1H, dt,  $J=7.4$ , 1.0Hz), 7.26-7.16 (5H, m), 7.06 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 7.03 (1H, t,  $J=7.3$ Hz), 6.81-6.78 (2H, m) 2.71 (3H, s).

【0135】

【実施例 32】 1-(2-メチル-4-ピペリジルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  268.1579

計算値  $C_{17}H_{20}N_2O$  268.1575

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1690, 1564

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.06 (1H, d,  $J=7.9$ Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.65 (1H, t,  $J=8.3$ Hz), 7.46 (1H, t,  $J=8.1$ Hz), 3.28 (4H, s), 2.58 (6H, m), 1.68-1.77 (6H, m).

(b) 1-(2-メチル-4-ピペリジルキノリン-3

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  357.1844

計算値  $C_{23}H_{23}N_3O$  357.1842

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1674, 1631, 1610, 1572

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.72 (2H, d,  $J=6.0$ Hz), 8.14 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.76-7.78 (1H, m), 7.56 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.34 (2H, d,  $J=$

得た。

z), 6.22 (1H, t,  $J=7.1$ Hz), 3.57 (3H, s), 2.68 (3H, s).

【0134】

【実施例 31】 1-(2-メチル-4-フェノキシキノリン-3-イル)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号 1-33)

3-アセチル-2-メチル-4-フェノキシキノリン (111mg, 0.4mmol) 及び 2-クロロピリジン-4-アルデヒド (113mg, 0.8mmol) を用い、実施例 1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (98mg, 61%) を白色固体として得た。

(例示化合物番号 1-25)

(a) 3-アセチル-2-メチル-4-ピペリジルキノリン

実施例 16 (c) で製造した 3-アセチル-4-クロロ-2-メチルキノリン (340mg, 1.16mmol) のトルエン (1mL) 溶液にピペリジン (397 $\mu$ L, 4.64mmol) を加え 100°C で 20 時間反応させた後ろ過した。このろ液に水を加え、塩化メチレンで抽出し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をヘキサンで洗浄し、表題の化合物 (300mg, 96%) を黄色結晶として得た。

m. p. 90.3-29.9°C

-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例 32 (a) で製造した 3-アセチル-2-メチル-4-ピペリジルキノリン (150mg, 0.6mmol) とピリジン-4-アルデヒド (105 $\mu$ L, 1mmol) を用いて実施例 1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (220mg, 99%) を黄色結晶として得た。

【0136】

【実施例 33】 1-(6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号 1-26)



(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジルキノリン

実施例19(a)で得られた3-アセチル-4,6-ジクロロ-2-メチルキノリン(300mg, 1.2mmol)

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  302.1192

計算値  $C_{17}H_{19}ClN_2O$  302.1186

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 1699, 1559

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.02 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 3.24 (4H, s), 2.58 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.70-1.78 (6H, m).

(b) 1-(6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  391.1456

計算値  $C_{23}H_{22}ClN_3O$  391.1451

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 1713, 1651, 1595, 1563

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.68 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 8.04 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 3.17 (4H, m), 2.54 (3H, s), 1.68-1.73 (6H, m).

【0137】

【実施例34】 1-(6-クロロ-2-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノ (例示化合物番号1-266)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン及び3-アセチル-6-クロロ-1-メトキシカルボニルメチル-4-フェニル-2-キノロン

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M+H]^+$  370.0847

計算値  $C_{20}H_{16}ClNO_4$  370.0846

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2954, 1761, 1712, 1589

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.78 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.9$ , 2.2 Hz), 7.52-7.48 (3H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.36-7.28 (2H, m), 5.12 (2

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M+H]^+$  370.0860

計算値  $C_{20}H_{16}ClNO_4$  370.0846

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2954, 1746, 1707, 1643

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, dd,  $J=9.1$ , 2.5 Hz), 7.51-

01)を用いて実施例32(a)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(340mg, 95%)を黄色結晶として得た。

実施例33(a)で得られた3-アセチル-6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジルキノリン(100mg, 0.3mmol)とピリジン-4-アルデヒド(62 $\mu$ L, 0.6mmol)を用いて実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(110mg, 85%)を油状物質として得た。

3-アセチル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン(101mg, 0.340mmol)のアセトニトリル(1ml)溶液にプロモ酢酸メチルエステル(0.05mL, 0.680mmol)及び炭酸カリウム(89mg, 0.680mmol)を加え、加熱還流下1.5時間反応させた。反応終了後、酢酸エチルで反応液を希釈し、飽和塩化アンモニア水、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1で溶出)により精製し、3-アセチル-6-クロロ-2-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン(38mg, 30%)と3-アセチル-6-クロロ-1-メトキシカルボニルメチル-4-フェニル-2-キノロン(84mg, 66%)を得た。

【0138】 3-アセチル-6-クロロ-2-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン

Rf値=0.80 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (v/v))

H, s), 3.80 (3H, s), 2.27 (3H, s)。

【0139】 3-アセチル-6-クロロ-1-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン

Rf値=0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (v/v))

7.47 (3H, m), 7.34-7.27 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 5.15 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.23 (3H, s)。

(b) 1-(6-クロロ-2-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-6-クロロ-2-メトキシカルボニルメトキシ-4-フェニルキノリン (0.36 g, 0.97

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M+H]^+$  459.1100

計算値  $C_{26}H_{19}ClN_2O_4$  459.1112

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1759, 1658, 1590

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.61 (2H, d,  $J=3.9$ Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.62 (1H, dd,  $J=8.9, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 7.46-7.42 (3H, m), 7.34-7.27 (5H, m), 6.90 (1H, d,  $J=16.5$ Hz), 5.11 (2H, s), 3.78 (3H, s).

【0140】

【実施例35】 1-(6-クロロ-2-イソプロポキシ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-270)

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M+H]^+$  339.1031

計算値  $C_{20}H_{18}ClNO_2$  339.1026

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 2983, 1711, 1590

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.78 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.9, 2.4$ Hz), 7.50-7.46 (3H, m), 7.39 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 7.32-7.26 (2H, m), 5.62 (1

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M+H]^+$  339.1019

計算値  $C_{20}H_{18}ClNO_2$  339.1026

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3015, 1710, 1639

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.60 (1H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.51-7.45 (4H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J=2.5$ Hz), 5.55 (1H, m), 2.22 (3H, s), 1.69 (6H, d,  $J=9.2$ Hz).

(b) 1-(6-クロロ-2-イソプロポキシ-4-フ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  428.1287

計算値  $C_{26}H_{21}ClN_2O_2$  428.1291

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3432, 2979, 1662, 1588

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.61 (2H, d,  $J=5.9$ Hz), 7.84 (1H, d,  $J=9.0$ Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.3$ Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.3$ Hz), 7.44-7.39 (3H, m), 7.32-

4mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (200  $\mu$ L, 2.10mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (0.20 g, 44%) を黄色固体として得た。

m. p.: 147.0-148.0°C ( $iPr_2O$ )

(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-イソプロポキシ-4-フェニルキノリン及び3-アセチル-6-クロロ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロンブromo酢酸メチルエステルに代えて、ヨウ化イソプロピル (0.70ml, 7.04mmol) を使用して、実施例34 (a) に記載した方法に従い、3-アセチル-6-クロロ-2-イソプロポキシ-4-フェニルキノリン (1.00 g, 81%) と3-アセチル-6-クロロ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン (0.16 g, 13%) を得た。

【0141】 3-アセチル-6-クロロ-2-イソプロポキシ-4-フェニルキノリン

Rf値=0.75 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (v/v))

339.1031

339.1026

H, m), 2.23 (3H, s), 1.41 (6H, d,  $J=6.4$ Hz)。

【0142】 3-アセチル-6-クロロ-1-イソプロピル-4-フェニルキノリン

Rf値=0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (v/v))

339.1019

339.1026

フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-6-クロロ-2-イソプロポキシ-4-フェニルキノリン (157mg, 0.462mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (100  $\mu$ L, 1.15mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (138mg, 70%) を黄色固体として得た。

m. p.: 47.0-48.0°C ( $iPr_2O$ )

7.21 (4H, m), 7.10 (1H, d,  $J=16.2$ Hz), 6.83 (1H, d,  $J=16.2$ Hz), 5.63 (1H, m), 1.36 (6H, d,  $J=6.5$ Hz)。

【0143】

【実施例36】 1-(2-ベンジルオキシ-6-クロロ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピ

リジル) プロペノン (例示化合物番号1-274)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-ベンゾキシ-4-フェニルキノリン及び3-アセチル-6-クロロ-1-ベンジル-4-フェニル-2-キノロン  
ブロモ酢酸メチルエステルに代えて、ベンジルプロミド (0.80 ml, 6.73 mmol) を使用して、実施例34 (a) に記載した方法に従い、3-アセチル-6-クロロ-2-ベンゾキシ-4-フェニルキノリン (0.3

7 g, 26%) と3-アセチル-6-クロロ-1-ベンジル-4-フェニル-2-キノロン (1.04 g, 74%) を得た。

【0144】 3-アセチル-6-クロロ-2-ベンゾキシ-4-フェニルキノリン

Rf値=0.90 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (v/v))

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 387.1032

計算値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> 387.1026

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3057, 1711, 1582

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.84 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.9, 2.3 Hz), 7.53-7.46 (5H, m), 7.42 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.41-7.35 (2H, m), 7.34-

7.28 (3H, m), 5.61 (2H, s), 2.19 (3H, s)。

【0145】 3-アセチル-6-クロロ-1-ベンジル-4-フェニルキノリン

Rf値=0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (v/v))

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 387.1017

計算値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> 387.1026

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3025, 1709, 1645

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.52-7.48 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.3 Hz), 7.35-7.22 (9H, m), 5.59 (2H, s), 2.28 (3H, s)。

(b) 1-(6-クロロ-2-ベンゾキシ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペ

ノン

3-アセチル-2-ベンゾキシ-6-クロロ-4-フェニルキノリン (143 mg, 0.369 mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (80  $\mu$ L, 0.922 mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (106 mg, 61%) を黄色固体として得た。

m.p.: 144.0-145.0°C (iPr<sub>2</sub>O)

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 476.1289

計算値 C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 476.1292

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3032, 1660, 1589

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.59 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.45-7.38 (5H, m), 7.31-7.23 (5H, m), 7.14 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.06 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.80 (1H, d, J=16.3 Hz), 5.62 (2H, s)。

【0146】

【実施例37】 1-(6-クロロ-2-(N,N-ジメチル)アミノ-4-フェニルキノリン-3-イル)-

3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-278)

(a) 3-アセチル-2,6-ジクロロ-4-フェニルキノリン

3-アセチル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン (3.36 g, 11 mmol) にオキシ塩化リン (1 mL) 加え、加熱還流下2時間反応させた後、反応溶液を氷冷水に注ぎ反応を終了させた。反応溶液にアンモニア水を加えてアルカリ性にした後、酢酸で抽出し、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後に析出してきた結晶をジイソプロピルエーテルで洗い、ろ取して表題の化合物 (3.26 g, 91%) を黄色結晶として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 315.0208

計算値 C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO 315.0218

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1713, 1556

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.53-7.57 (4H, m), 7.32-7.34 (2H, m), 2.19 (3H,

s)。

(b) 3-アセチル-6-クロロ-2-(N,N-ジメチル)アミノ-4-フェニルキノリン

実施例37 (a) で得られた3-アセチル-2,6-ジクロロ-4-フェニルキノリン (100 mg, 0.3 m

mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に50%ジメチルアミン水溶液 (500  $\mu$ L) を加えて室温で5時間反応させた後、水を加えて反応を終了させた。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、飽和食

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 324.1018

計算値 C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O 324.1030

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1703, 1570, 1545

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46-7.52 (4H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 3.06 (6H, s), 2.16 (3H, s)。

(c) 1-(6-クロロ-2-(N, N-ジメチル)アミノ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 413.1304

計算値 C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O 413.1295

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3046, 1633, 1602

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.60 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.77 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.38-7.44 (3H, m), 7.27 (2H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.78 (1H, d, J=16.1 Hz), 3.06 (3H, s)。

【0147】

【実施例38】 1-(6-クロロ-2-(N-メチルホモピペラジル)-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 393.1613

計算値 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O 393.1608

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1695, 1566, 1545

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.68 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.47-7.50 (4H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.18 (1H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 2.60-2.62 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.01-2.04 (2H, m)。

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 482.1870

計算値 C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O 482.1874

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1564, 1544

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.59 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.36-7.43 (3H, m), 7.22-7.25 (3H, m), 7.13-7.17 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=16.0 Hz), 3.76-3.79 (2H, m), 3.55-3.57 (2

塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) にて精製し、表題の化合物 (76 mg, 73%) を黄色結晶として得た。

ピリジル) プロペノン

実施例37 (b) で得られた3-アセチル-6-クロロ-2-(N, N-ジメチル)アミノ-4-フェニルキノリン (50 mg, 0.15 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (28  $\mu$ L, 0.30 mmol) を用いて実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (85 mg, 65%) を黄色結晶として得た。

413.1304

413.1295

-282)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-2-(N-メチルホモピペラジル)-4-フェニルキノリン

3-アセチル-2, 6-ジクロロ-4-フェニルキノリン (100 mg, 0.32 mmol) のピリジン (1.5 mL) 溶液にN-メチルホモピペラジン (0.2 mL, 1.78 mmol) を加えて130°Cで1時間反応させた。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム (塩化メチレン: メタノール=19:1) にて精製し、表題の化合物 (92 mg, 73%) を得た。

393.1613

393.1608

(b) 1-(6-クロロ-2-(N-メチルホモピペラジル)-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例38 (a) で得られた3-アセチル-6-クロロ-2-(N-メチルホモピペラジル)-4-フェニルキノリン (92 mg, 0.23 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (44  $\mu$ L, 0.46 mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (54 mg, 48%) を黄色結晶として得た。

482.1870

482.1874

H, m), 2.78-2.80 (2H, m), 2.57-2.60 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.97-2.03 (2H, m)。

【0148】

【実施例39】 1-(2, 6-ジクロロ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号1-286)

(a) 3-アセチル-2, 6-ジクロロ-4-フェニル

## キノリン

3-アセチル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン  
(500mg, 1.68mmol) にオキシ塩化リン  
(200μL, 2.15mmol) を加え、加熱還流下

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  315.0210

計算値  $C_{17}H_{11}ClNO$  315.0218

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3345, 3053, 1713

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.03 (1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.9$ , 2.3Hz), 7.62-7.50 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 2.19 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  404.0488

計算値  $C_{23}H_{14}Cl_2N_2O$  404.0484

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3417, 3056, 1660, 1591, 1555

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.69-8.52 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=9.0$ Hz), 7.76 (1H, dd,  $J=9.0$ , 2.2Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 7.47-7.40 (3H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J=4.6$ Hz), 7.10 (1H, d,  $J=16.2$ Hz), 6.78 (1H, d,  $J=16.2$ Hz).

【0149】

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M-H]^+$  296.0482

計算値  $C_{17}H_{11}ClNO_2$  296.0478

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3432, 2998, 1704, 1651

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.41-7.54 (5H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=2.0$ Hz), 2.29 (3H, s).

(b) 3-アセチル-6-クロロ-1-メチル-4-フェニル-2-キノロン

3-アセチル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン  
(200mg, 0.672mmol) のアセトニトリ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  311.0690

計算値  $C_{18}H_{14}ClNO_2$  311.0667

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3058, 1710, 1638

$^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ ): 7.55 (1H, dd,  $J=9.1$ , 2.4Hz), 7.52-7.47 (3H, m), 7.38 (1H, d,  $J=9.1$ Hz), 7.31-7.26 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 3.77 (3H, s), 2.23 (3H, s).

(c) 1-(6-クロロ-1-メチル-4-フェニル-

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  400.0987

2. 5時間反応させた。反応混合物を室温に戻し、氷水を加えて1時間攪拌する。析出物を濾過し、表題の化合物 (530mg, 100%) を白色固体として得た。

(b) 1-(2, 6-ジクロロ-4-フェニルキノリン-3-イル)-3-(4-ピリジル) プロペノン

3-アセチル-2, 6-ジクロロ-4-フェニルキノリン (55mg, 0.175mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (50μL, 0.525mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (34mg, 48%) を黄色固体として得た。

【実施例40】 1-(6-クロロ-1-メチル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル) プロペノン (例示化合物番号2-2)

(a) 3-アセチル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン

2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン (2.31g, 10mmol) にアセト酢酸エチルエステル (1.3mL, 10mmol) を加え、加熱還流下4時間反応させた。反応混合物を室温に戻し、ジイソプロピルエーテルを加えて1時間攪拌した。析出物を濾過し、表題の化合物 (1.53g, 51%) を得た。

ル (2mL) 溶液にヨウ化メチル (80μL, 1.35mmol) 及び炭酸カリウム (185mg, 1.35mmol) を加え、加熱還流下4時間反応させた。反応終了後、酢酸エチルで反応液を希釈し、飽和塩化アンモニア水、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1で溶出) により精製し、表題の化合物 (209mg, 100%) を白色固体として得た。

2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル) プロペノン

3-アセチル-6-クロロ-1-メチル-4-フェニル-2-キノロン (43mg, 0.137mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (40μL, 0.410mmol) を用い、実施例1 (1b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (18mg, 33%) を黄色固体として得た。

計算値  $C_{25}H_{20}ClN_2O_4$  400.0987IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3057, 1638, 1594, 1556 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.60 (1H, dd,  $J=8.4, 2.3$ Hz), 7.48-7.40 (4H, m), 7.32-7.17 (6H, m), 6.86 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 3.81 (3H, s).

【0150】

【実施例41】 1-(6-クロロ-1-メトキシカルボニルメチル-4-フェニル-2-キノロン-3-イ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M+H]^+$  459.1087計算値  $C_{26}H_{19}ClN_2O_4$  459.1112IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1752, 1666, 1644 $^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.61 (2H, d,  $J=2.7$ Hz), 7.56 (1H, d,  $J=9.1, 2.4$ Hz), 7.47-7.38 (4H, m), 7.33 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 7.32-7.22 (3H, m), 7.16 (1H, d,  $J=9.1$ Hz), 7.10 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=16.4$ Hz), 5.18 (2H, s), 3.84 (3H, s).高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  428.1286計算値  $C_{26}H_{21}ClN_2O_2$  428.1291IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3438, 2972, 1665, 1637, 1594, 1555 $^1H$ NMR (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.60 (2H, d,  $J=5.7$ Hz), 7.64 (1H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=9.2, 2.2$ Hz), 7.46-7.38 (3H, m), 7.31-7.26 (5H, m), 7.25 (1H, d,  $J=16.3$ Hz), 6.86 (1H, d,  $J=16.3$ Hz), 5.54 (1H, m), 1.71 (6H, d,  $J=7.1$ Hz).高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  476.1287計算値  $C_{30}H_{21}ClN_2O_2$  476.1292IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3031, 1666, 1638 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.61 (2H, d,  $J=5.9$ Hz), 7.49-7.41 (4H, m), 7.39-7.22 (12H, m), 6.90 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 5.62 (2H, s).

【0153】

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  263.0940計算値  $C_{17}H_{13}NO_2$  263.0946IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1706, 1649 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ Hz), 7.48-7.51

ル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号2-50)

実施例34(a)で得られた3-アセチル-6-クロロ-1-メトキシカルボニルメチル-4-フェニル-2-キノロン(0.36g, 0.974mmol)及びピリジン-4-アルデヒド(200 $\mu$ L, 2.10mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(0.37g, 82%)を黄色固体として得た。m.p.: 68.0-69.0°C (iPr<sub>2</sub>O)

【0151】

【実施例42】 1-(6-クロロ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号2-10)

実施例35(a)で得られた3-アセチル-6-クロロ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン(157mg, 0.461mmol)及びピリジン-4-アルデヒド(100 $\mu$ L, 1.15mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(54mg, 27%)を黄色固体として得た。

【0152】

【実施例43】 1-(1-ベンジル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号2-42)

実施例36(a)で得られた3-アセチル-1-ベンジル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロン(146mg, 0.375mmol)及びピリジン-4-アルデヒド(80 $\mu$ L, 0.939mmol)を用い、実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(41mg, 24%)を黄色固体として得た。

【実施例44】 1-(1-メチル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン(例示化合物番号2-1)

(a) 3-アセチル-4-フェニル-2-キノロン-2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンに代えて、2-アミノベンゾフェノン(1.97g, 10mmol)を用いて、実施例40(a)の方法に従い、表題の化合物(2.45g, 93%)を得た。

(3H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.33-7.35 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.15 (1H, t,  $J=$

7. 3 Hz), 2. 30 (3H, s)。

(b) 3-アセチル-1-メチル-4-フェニル-2-キノロン

3-アセチル-6-クロロ-4-フェニル-2-キノロンに代えて実施例44(a)で得られた3-アセチル-

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 277. 1082

計算値 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 277. 1102

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1711, 1631

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7. 61 (1H, t, J=7. 3 Hz), 7. 44-7. 50 (4H, m), 7. 29-7. 31 (3H, m), 7. 16 (1H, t, J=7. 3 Hz), 3. 80 (3H, s), 2. 24 (3H, s)。

(c) 1-(1-メチル-4-フェニル-2-キノロン

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 366. 1372

計算値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 366. 1368

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1633, 1600, 1590

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7. 66 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 49 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 42-7. 44 (2H, m), 7. 41 (2H, d, J=5. 0 Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 27-7. 31 (2H, m), 7. 26 (2H, d, J=5. 0 Hz), 7. 23-7. 25 (1H, m), 7. 21 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 10 (1H, t, J=8. 3 Hz), 6. 88 (1H, d, J=16. 1 Hz), 3. 82 (3H, s)。

【0154】

【実施例45】 1-(1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 239. 1296

計算値 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO 239. 1310

IR (Liquid film) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1622, 1574, 1518 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8. 61 (1H, s), 7. 59 (2H, d, J=6. 6 Hz), 7. 44-7. 58 (5H, m), 7. 36 (1H, t, J=8. 8 Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 49 (1H, t, J=8. 1 Hz), 3. 80 (1H, d, J=5. 9 Hz), 1. 33 (3H, s), 1. 31 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 305. 1390

計算値 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 309. 1415

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1627, 1603, 1581

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7. 66 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 55 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 46-7. 48 (3H, m), 7. 29-7. 31 (2H, m), 7. 28 (1H,

4-フェニル-2-キノロン (395 mg, 1. 5 mmol) を用いて、実施例40(b)の方法に従い、表題の化合物 (390 mg, 94%) を黄色結晶として得た。

-3-イル)-3-(4-ピリジル) プロペノン

実施例44(b)で得られた3-アセチル-1-メチル-4-フェニル-2-キノロン (139 mg, 0. 5 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (94  $\mu$ L, 1 mmol) を用いて実施例1(b)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (100 mg, 55%) を黄色結晶として得た。

366. 1372

計算値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 366. 1368

プロペノン (例示化合物番号2-9)

(a) 2-イソプロピルアミノベンゾフェノン

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (183 mg, 7. 6 mmol) に N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を加えた後、2-アミノベンゾフェノン (1. 0 g, 5. 1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加えて室温で30分間攪拌した。ヨウ化イソプロピル (2. 03 mL, 12. 2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液を加え 80°C で2時間反応させた後、水を加えて反応を終了させた。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル=15:1) にて精製し、表題の化合物 (260 mg, 20%) を油状物質として得た。

239. 1296

計算値 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO 239. 1310

(b) 3-アセチル-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン

3-アセチル-6-クロロ-1-メチル-4-フェニル-2-キノロンに代えて実施例45(a)で得られた2-イソプロピルアミノベンゾフェノン (260 mg, 1. 1 mmol) とアセト酢酸エチル (1. 3 mL, 10. 4 mmol) を用いて、実施例40(b)の方法に従い、表題の化合物 (250 mg, 75%) を黄色結晶として得た。

305. 1390

計算値 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 309. 1415

d, J=8. 8 Hz), 7. 12 (1H, t, J=8. 0 Hz), 2. 23 (3H, s), 1. 72 (3H, s), 1. 70 (3H, s)。

(c) 1-(1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル) プロペノン  
実施例45(b)で得られた3-アセチル-1-イソ

ロピル-4-フェニル-2-キノロン (100mg, 0.33mmol) とピリジン-4-アルデヒド (62  $\mu$ L, 0.6mmol) を用いて実施例1 (b) の方法

に従い反応を行い、表題の化合物 (70mg, 61%) を黄色結晶として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 394.1683

計算値 C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 394.1682

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1663, 1633, 1600

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.89–8.91 (1H, m), 8.59 (2H, d, J=5.9Hz), 7.72 (2H, d, J=5.9Hz), 7.60 (1H, t, J=8.8Hz), 7.39–7.42 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23–7.30 (4H, m), 7.16 (1H, t, J=8.8Hz), 6.88 (1H, d, J=16.1Hz), 1.74 (3H, s), 1.72 (3H, s).

【0155】

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 284.1170

計算値 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 284.1161

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1626, 1605, 1577

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.33 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=2.9Hz), 8.23 (1H, d, J=9.5Hz), 7.58–7.63 (3H, m), 7.49–7.53 (2H, d), 6.80 (1H, d, J=9.5Hz), 3.90 (1H, d, J=6.6Hz), 1.38 (3H, s), 1.37 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 350.1258

計算値 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 350.1266

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1713, 1647, 1604

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.39 (1H, d, J=9.5Hz), 8.25 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=9.5Hz), 7.58–7.59 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.78 (3H, s).

(c) 1-(1-イソプロピル-6-ニトロ-4-フェ

ニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジ

ル)プロペノン

【0156】

【実施例47】 1-(6-アセトアミノ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号2-15)

(a) 3-アセチル-1-イソプロピル-6-アミノ-4-フェニル-2-キノロン

実施例46 (b) で得られた3-アセチル-1-イソプロピル-6-ニトロ-4-フェニル-2-キノロン (5



0 mg, 0.14 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加え水素添加を行った。反応終了後、反応溶液をセライトろ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  320.1511

計算値  $C_{20}H_{20}N_2O_2$  320.1525

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1704, 1628, 1564

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.43–7.50 (4H, m), 7.27–7.30 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 6.50 (1H, s), 2.22 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.67 (3H, s)。

(b) 3-アセチル-6-アセトアミノ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  362.1632

計算値  $C_{22}H_{22}N_2O_3$  362.1630

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1696, 1635

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.94 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.45–7.50 (3H, m), 7.28–7.31 (2H, m), 7.15 (1H, s), 2.22 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.68 (3H, s)。

(c) 1-(6-アセトアミノ-1-イソプロピル-4-

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  451.1906

計算値  $C_{28}H_{25}N_3O_3$  451.1896

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1666, 1631, 1594, 1545

$^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.58 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.67 (1H, d, 9.4 Hz), 7.41–7.45 (3H, m), 7.21–7.31 (6H, m), 7.10 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 2.12 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.71 (3H, s)。

[0157]

【実施例48】 1-(6,7-ジメトキシ-1-イソ

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  323.1134

計算値  $C_{19}H_{17}NO_4$  323.1208

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 2909, 1705, 1645, 1515

$^1H$ NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.50–7.47 (3H, m), 7.34–7.26 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.60 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.67 (3H, s), 2.31 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  365.1619

計算値  $C_{22}H_{23}NO_4$  365.1642

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 2976, 1698, 1629, 1549, 1522

過し濃縮残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン:アセトン = 2:1) にて精製し、表題の化合物 (723 mg, 79%) を得た。

実施例47 (a) で得られた3-アセチル-1-イソプロピル-6-アミノ-4-フェニル-2-キノロン (250 mg, 0.78 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に無水酢酸 (1 mL) を加え30分間反応させた。これを酢酸エチルで抽出し有機層を分取、希塩酸及び飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥させて表題の化合物 (269 mg, 95%) を黄色結晶として得た。

-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

実施例47 (b) で得られた3-アセチル-6-アセトアミノ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン (165 mg, 0.46 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (86  $\mu$ L, 0.9 mmol) を用いて実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (129 mg, 63%) を黄色結晶として得た。

プロピル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号2-13)

(a) 3-アセチル-6,7-ジメトキシ-4-フェニル-2-キノロン  
2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾフェノン (1.82 g, 7.08 mmol) およびアセト酢酸エチルエステル (4 mL, 30 mmol) を用い、実施例40 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (1.49 g, 65%) を白色固体として得た。

(b) 3-アセチル-6,7-ジメトキシ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン  
3-アセチル-6,7-ジメトキシ-4-フェニル-2-キノロン (1.16 g, 3.6 mmol) およびヨウ化イソプロピル (1.70 g, 10 mmol) を用い、実施例40 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (137 mg, 10%) を白色固体として得た。

$^1H$ NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.49–7.44 (3H, m), 7.31–7.29 (2H,

m), 7.27 (1H, s), 6.65 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.65 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.73 (6H, d, J=6.8 Hz).

(c) 1-(6,7-ジメトキシ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 454.1879

計算値 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 454.1908

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3008, 1662, 1630, 1594, 1551

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.59 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.44-7.21 (10H, m), 6.93 (1H, d, J=16.8 Hz), 6.71 (1H, s), 4.05 (3H, s), 3.66 (3H, s), 1.74 (6H, d, J=7.4 Hz).

【0158】

【実施例49】 1-(6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロ

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 293.1031

計算値 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> 293.1052

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2848, 1704, 1650, 1621

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.53-7.46 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.36-7.32 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 6.68 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.67 (3H, s), 2.31 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 382.1317

計算値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 382.1318

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3027, 1650, 1621, 1596

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.60 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.47-7.38 (4H, m), 7.35-7.25 (5H, m), 7.13 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 6.92 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 3.66 (3H, s).

【0159】

【実施例50】 1-(1-イソプロピル-6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号2-12)

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 269.1421

計算値 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> 269.1416

IR (film) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3319, 2968, 1631, 1610, 1575, 1516

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.21

3-アセチル-6,7-ジメトキシ-1-イソプロピル-4-フェニル-2-キノロン (129 mg, 0.35 mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (75 mg, 0.7 mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (162 mg, 63%) を白色固体として得た。

ペノン (例示化合物番号2-60)

(a) 3-アセチル-6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン

2-アミノ-5-メトキシベンゾフェノン (283 mg, 1.24 mmol) にアセト酢酸エチルエステル (200  $\mu$ L, 1.24 mmol) を加え、加熱還流下3時間反応させた。反応混合物を室温に戻し、ジソプロピルエーテルを加えて1時間撹拌した。析出物を濾過し、表題の化合物 (154 mg, 43%) を白色固体として得た。

(b) 1-(6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン  
3-アセチル-6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン (112 mg, 0.386 mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (70  $\mu$ L, 0.772 mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (91 mg, 63%) を黄色固体として得た。

(a) 2-イソプロピルアミノ-5-メトキシベンゾフェノン

2-アミノ-5-メトキシベンゾフェノン (504 mg, 2.22 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (180 mg, 3.33 mmol) を加え20分間撹拌した。その後、ヨウ化イソプロピル (330  $\mu$ L, 3.33 mmol) を加え、20時間反応させた。酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: 塩化メチレン = 10:1:1 で溶出) により精製し、表題の化合物 (48 mg, 8%) を白色固体として得た。

(1H, m), 7.63 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.53-7.41 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J=9.6, 2.9 Hz), 7.01 (1

H, d,  $J=2.9$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 3.79 (1H, m), 3.64 (3H, s), 1.30 (6H, d,  $J=5.9$  Hz)。

(b) 3-アセチル-1-イソプロピル-6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  335.1519

計算値  $C_{21}H_{21}NO_3$  335.1522

IR (KBr)  $/\text{cm}^{-1}$ : 2970, 1711, 1635, 1564

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.60 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.50-7.42 (3H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=9.5, 2.9$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 3.66 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.69 (6H, d,  $J=7.3$  Hz)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  424.1779

計算値  $C_{27}H_{18}N_2O_3$  424.1787

IR (film)  $/\text{cm}^{-1}$ : 3007, 1664, 1632, 1594

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.59 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=9.4$  Hz), 7.44-7.37 (3H, m), 7.32-7.24 (5H, m), 7.22 (2H, d,  $J=9.4, 3.0$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 3.68 (3H, s), 1.71 (6H, d,  $J=7.1$  Hz)。

【0160】

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  253.1462

計算値  $C_{27}H_{19}NO$  253.1467

IR (film)  $/\text{cm}^{-1}$ : 3306, 2968, 1628, 1574, 1521

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.50 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.44 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 3.77 (1H, m), 2.15 (3H,

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  319.1572

計算値  $C_{21}H_{21}NO_2$  319.1572

IR (film)  $/\text{cm}^{-1}$ : 2972, 1710, 1636, 1564

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49-7.44 (3H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5$  Hz), 7.32-7.27 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.69 (6H, d,  $J$

2-イソプロピルアミノ-5-メトキシベンゾフェノン (47mg, 0.174mmol) にアセト酢酸エチルエステル (130 $\mu$ L, 1.05mmol) を用い、実施例49 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (52mg, 90%) を白色固体として得た。

(c) 1-(1-イソプロピル-6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-1-イソプロピル-6-メトキシ-4-フェニル-2-キノロン (52mg, 0.155mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (20 $\mu$ L, 0.310mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (43mg, 66%) を黄色固体として得た。

【実施例51】 1-(1-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号2-11)

(a) 2-イソプロピルアミノ-5-メトキシベンゾフェノン 2-アミノ-5-メチルベンゾフェノン (480mg, 2.27mmol) 及びヨウ化イソプロピル (340 $\mu$ L, 3.41mmol) を用い、実施例50 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (75mg, 13%) を白色固体として得た。

s), 1.30 (6H, d,  $J=6.6$  Hz)。

(b) 3-アセチル-1-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-2-キノロン

2-イソプロピルアミノ-5-メチルベンゾフェノン (69mg, 0.272mmol) にアセト酢酸エチルエステル (220 $\mu$ L, 1.63mmol) を用い、実施例49 (a) の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (72mg, 83%) を白色固体として得た。

=6.6 Hz)。

(c) 1-(1-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-2-キノロン-3-イル)-3-(4-ピリジル)プロペノン

3-アセチル-1-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-2-キノロン (68mg, 0.214mmol) 及びピリジン-4-アルデヒド (40 $\mu$ L, 0.428mmol) を用い、実施例1 (b) の方法に従い反

応を行い、表題の化合物 (52mg, 59%) を黄色固

体として得た。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  408.1843

計算値  $C_{27}H_{24}N_2O_2$  408.1838

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 2971, 1664, 1633, 1593, 1563

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.59 (2H, d,  $J=5.9$ Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.45-7.39 (4H, m), 7.30-7.20 (5H, m), 7.11 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=16.1$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.71 (6H, d,  $J=7.3$ Hz)。

【0161】

【実施例52】 1-(2-フェニルキノリン-4-イル)-4-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号3-65)

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  247.1005

計算値  $C_{17}H_{13}NO$  247.1013

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1682, 1339, 1248

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 8.41 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 8.21 (1H, d,  $J=7.7$ Hz), 8.17 (2H, d,  $J=6.9$ Hz), 8.06 (1H, s), 7.77 (1H, t,  $J=8.4$ Hz), 7.48-7.63 (4H, m), 2.80 (3H, s)。

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  336.1256

計算値  $C_{23}H_{16}N_2O$  336.1263

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1593, 1549, 1344

$^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.70 (2H, d,  $J=5.1$ Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 8.20 (2H, d,  $J=6.6$ Hz), 8.09 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.81 (1H, t,  $J=8.8$ Hz), 7.47-7.62 (5H, m), 7.42 (2H, d,  $J=5.9$ Hz), 7.39 (1H, s)。

【0162】

【実施例53】 1-(2-クロロキノリン-4-イル)-4-

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  205.0297

計算値  $C_{11}H_8ClNO$  205.0294

IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$ : 1690, 1106, 768

$^1H$ NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.38 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.79 (1H, t,  $J=8.4$ Hz), 7.65 (1H, t,  $J=8.4$ Hz), 7.60 (1H, s), 2.75 (3H, s)。

(b) 1-(2-クロロキノリン-4-イル)-4-

高分解能質量スペクトル: 実測値  $[M]^+$  294.0560

計算値  $C_{17}H_{11}ClN_2O$  294.0560

(a) 4-アセチル-2-フェニルキノリン

2-フェニルキノリン (2.07g, 10mmol) を塩化メチレン (100mL) と水 (100mL) に溶かし室温でピルビン酸 (2.64g, 30mmol), 硝酸銀 (135mg, 0.8mmol), ペルオキソ硫酸アンモニウム (3.42g, 15mmol), 及びトリフロ酢酸 (3.42mL, 30mmol) を加えた後、40℃で6.5時間攪拌した。反応終了後、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし塩化メチレンで希釈し有機層を分取、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル=12:1) にて精製し、表題の化合物 (690mg, 28%) を得た。

(b) 1-(2-フェニルキノリン-4-イル)-4-(4-ピリジル)プロペノン

実施例52(a) で得られた4-アセチル-2-フェニルキノリン (100mg, 0.40mmol) とピリジン-4-アルデヒド (190 $\mu$ L, 2mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (108mg, 80%) を得た。

ル)-4-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号3-41)

(a) 4-アセチル-2-クロロキノリン

2-フェニルキノリンに代えて2-クロロキノリン (4.89g, 30mmol) とピルビン酸 (7.92g, 90mmol), 硝酸銀 (408mg, 2.4mmol), ペルオキソ硫酸アンモニウム (10.3g, 45mmol), 及びトリフロ酢酸 (10.3mL, 90mmol) を用いて実施例52(a)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (271mg, 4%) を得た。

(4-ピリジル)プロペノン

実施例52(a) で得られた4-アセチル-2-クロロキノリン (100mg, 0.48mmol) とピリジン-4-アルデヒド (183 $\mu$ L, 1.92mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (100mg, 71%) を得た。

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1655, 764

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.72 (2H, d, J=5.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=16.1 Hz).

【0163】

【実施例54】 1-(2-メチルキノリン-4-イ

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 185.0841

計算値 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO 185.0841

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1684, 1238, 771

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.57 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.49 (1H, s), 2.81 (3H, s), 2.73 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 274.1110

計算値 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 274.1106

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1658, 1596, 1238

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.73 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.51 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.44-7.47 (3H, m), 7.38 (1H, d, J=16.2 Hz), 2.86 (3H, s).

【0164】

【実施例55】 1-(2-メトキシキノリン-4-イル)-4-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号3-49)

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 201.0786

計算値 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> 201.00789

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1678, 1601, 1332, 1238

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.29 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.89 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.66 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 4.10 (3H, s), 2.70 (3H, s).

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 290.1050

計算値 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 290.1055

IR (KBr) /  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1655, 1598, 1383, 1352, 1235

ル)-4-(4-ピリジル)プロペノン (例示化合物番号3-49)

(a) 4-アセチル-2-メチルキノリン

2-フェニルキノリンに代えてキナルジン (1.43 mL, 10 mmol) とビルビン酸 (2.64 g, 30 mmol), 硝酸銀 (135 mg, 0.8 mmol), ペルオキソ硫酸アンモニウム (3.42 g, 15 mmol), 及びトリフロロ酢酸 (3.42 mL, 30 mmol) を用いて実施例52(a)の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (214 mg, 11%) を得た。

(b) 1-(2-メチルキノリン-4-イル)-4-(4-ピリジル)プロペノン

実施例54(a)で得られた4-アセチル-2-メチルキノリン (100 mg, 0.54 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (203  $\mu$ L, 2.16 mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (75 mg, 51%) を得た。

号3-57)

(a) 4-アセチル-2-メトキシキノリン

実施例53(a)で得られた4-アセチル-2-クロロキノリン (205 mg, 1 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.38 mL, 2 mmol) を加え70℃で2時間30分反応を行った。反応終了後、酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1で溶出) により精製し、表題の化合物 (103 mg, 51%) を得た。

(b) 1-(2-メチルキノリン-4-イル)-4-(4-ピリジル)プロペノン

実施例55(a)で得られた4-アセチル-2-メトキシキノリン (100 mg, 0.5 mmol) とピリジン-4-アルデヒド (141  $\mu$ L, 1.5 mmol) を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物 (75 mg, 5%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.69 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.95 (1H, t,

J=8.8Hz), 7.69 (1H, t, J=8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=16.1Hz), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40 (2H, d, J=5.9Hz), 7.31 (1H, d, J=16.8Hz), 7.05 (1H, s), 4.13 (3H, s)。

【0165】

【実施例56】 1-(3-フェニルキノリン-4-イル)-4-(4-ビリジル)プロペノン(例示化合物番号3-33)

(a) 3-フェニルキノリン

3-ブロモキノリン(1.0g, 5mmol)の1,2

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 205.0898

計算値 C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N 205.0891

IR (Liquid film) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1494, 762

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.18 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86 (1H, d, J=8.1Hz), 7.69-7.73 (3H, m), 7.49-7.60 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m)。

(b) 4-アセチル-3-フェニルキノリン

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 247.0997

計算値 C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO 247.0997

IR (Liquid film) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1704, 1195, 764

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.05 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.7Hz), 7.79-7.84 (2H, m), 7.66 (1H, t, J=8.8Hz), 7.47-7.55 (5H, m), 2.15 (3H, s)。

(c) 1-(3-フェニルキノリン-4-イル)-4-

高分解能質量スペクトル: 実測値 [M]<sup>+</sup> 336.1256

計算値 C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 336.1263

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1593, 766

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.13 (1H, s), 8.60 (2H, d, J=6.0Hz), 8.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.69-7.90 (2H, m), 7.66 (1H, t, J=8.2Hz), 7.42-7.51 (5H, m), 7.13-7.14 (3H, m), 6.80 (1H, d, J=16.2Hz)。

本発明の前記一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する製剤は、例えば次の方法により製造することができる。

【0166】

【製剤例1】 散剤

実施例2の化合物 5g、乳糖 895gおよびトウモ

ロジメトキシエタン(30mL)と水(10mL)の混合溶媒にフェニルボロン酸(671mg, 5.5mmol)、炭酸セシウム(3.3g, 15mmol)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I) (175mg, 0.25mmol)を加え80℃で1時間30分反応を行った。反応終了後、酢酸エチルで反応液を希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1で溶出)により精製し、表題の化合物(988mg, 96%)を得た。

2-フェニルキノリンに代えて実施例56(a)で得られた3-フェニルキノリン(987mg, 4.8mmol)とビルビン酸(1.27g, 14.4mmol)、硝酸銀(65mg, 0.38mmol)、ペルオキシ硫酸アンモニウム(3.3g, 14.4mmol)、及びトリフロロ酢酸(1.6mL, 14.4mmol)を用いて実施例52(a)の方法に従い反応を行い、表題の化合物(130mg, 11%)を得た。

(4-ビリジル)プロペノン

実施例56(b)で得られた4-アセチル-3-フェニルキノリン(130mg, 0.53mmol)とビリジン-4-アルデヒド(148 $\mu$ L, 2.12mmol)を用いて実施例21の方法に従い反応を行い、表題の化合物(55mg, 31%)を得た。

ロコシデンブ 100gをブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

【0167】

【製剤例2】 顆粒剤

実施例4の化合物 5g、乳糖 865gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300gを加えて練合する。これを出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

【0168】

【製剤例3】 カプセル剤

実施例6の化合物 5g、乳糖 115g、トウモロコシデンブ 58gおよびステアリン酸マグネシウム 2gをV型混合機を用いて混合した後、3号カプセルに180mgずつ充填するとカプセル剤が得られる。

【0169】

## 【製剤例4】 錠剤

実施例8の化合物 5g、乳糖 90g、トウモロコシデンプン 34g、結晶セルロース 20gおよびステアリン酸マグネシウム 1gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

【0170】

【試験例】

【0171】

【試験例1】細胞接着阻害試験

(1) 細胞外基質によるプレートのコート

96ウェルプレートの各ウェルに Phosphate Buffered Saline (PBS) を50 $\mu$ L添加し、さらに100 $\mu$ g/mLの濃度になるように調整したタイプI Iコラーゲン(和光純薬工業(株))若しくはフィブロネクチン(Sigma Chemical Co.)を25 $\mu$ L添加し室温に放置した。1時間後その液を吸引して取り除き、1% bovine serum albumin (Sigma Chemical Co.)を含むCalcium/Magnesium含有PBS(以下「PBS(+)」という。)を各ウェルに100 $\mu$ L添加し30分間室温で放置した。この液を吸引して取り除いた後、各ウェルに100 $\mu$ LのPBSを入れ、10分間室温で放置した後、液を吸引して取り除いた。このPBSによる洗浄を3回繰り返した。

(2) 細胞の調製

滑膜細胞を単層培養しているフラスコから培地を吸引して取り除き、そこにPBSを3mL/25cm<sup>2</sup>の割合で入れた。細胞表面を洗浄した後、PBSを吸引して取り除き、フラスコに0.25% Trypsinを1mL/25cm<sup>2</sup>の割合で添加した。細胞が浮遊し始める前に0.25% Trypsinをピペットで取り除き、10% Fetal bovine serum (FBS)を含有するダルベッコ修飾イーグル培地(DMEM)を加えてサスペンドし細胞を回収した。800 $\times$ gで遠心分離し上清を取り除いた後、DMEMに懸濁した。再度、800 $\times$ gで遠心分離し上清を取り除いた後、細胞をDMEMに懸濁した。

(3) 接着実験

(1)の操作で作製したプレートに、(3)の操作で調整した細胞懸濁液を100 $\mu$ L(2 $\times$ 10<sup>5</sup>細胞/well)を入れ、37 $^{\circ}$ Cで45分間放置し、次いで、被験化合物を添加した。その後、液を吸引して取り除き、各ウェルに100 $\mu$ LのPBS(+)を入れ、直ちにその液を吸引して取り除く操作を2回繰り返した。次にプレートに接着した細胞を染色するために0.1% crystal violet(和光純薬工業(株))液を各ウェルに50 $\mu$ L入れ、15分間放置した。crystal violet液を除いた後、各ウェルに100 $\mu$ LのH<sub>2</sub>Oを入れ洗浄した。この洗浄を5回繰り返した。ウェルを室温で乾燥させた後、0.5% Sodium dodecyl sulfate(ナカライテスク(株))を各ウェルに50 $\mu$ L入れてcrystal violetを抽出し、590nmでの吸光度を測定した。なお、細胞を入れないウェルを用意し、この吸光度をバックグラウンドとして各測

定値から差し引いた。

【0172】これらに基づき、細胞接着を50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>)をもとめた。

表4

試験化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例1の化合物	2.42
実施例2の化合物	2.9
実施例3の化合物	2.67
実施例4の化合物	2.82
実施例5の化合物	0.73
実施例6の化合物	1.32
実施例7の化合物	2.02
実施例8の化合物	1.35
実施例9の化合物	1.82
実施例10の化合物	0.71
実施例11の化合物	1.43
実施例12の化合物	1.78
実施例13の化合物	1.43
実施例14の化合物	1.62
実施例15の化合物	1.02
実施例16の化合物	0.85
実施例17の化合物	0.62
実施例18の化合物	0.51
実施例19の化合物	1.67
実施例20の化合物	1.13
実施例21の化合物	0.87
実施例22の化合物	0.79
実施例23の化合物	0.98
実施例24の化合物	1.84
実施例25の化合物	0.69
実施例26の化合物	1.34
実施例27の化合物	0.95
実施例28の化合物	2.01
実施例29の化合物	2.63
実施例30の化合物	2.37
実施例31の化合物	0.93
実施例32の化合物	1.01
実施例33の化合物	1.41
実施例34の化合物	1.73
実施例35の化合物	1.74
実施例36の化合物	1.42
実施例37の化合物	1.98
実施例38の化合物	1.94
実施例39の化合物	2.18
実施例40の化合物	2.12
実施例41の化合物	1.89
実施例42の化合物	0.39
実施例43の化合物	1.31

実施例44の化合物	1.09
実施例45の化合物	1.46
実施例46の化合物	0.56
実施例47の化合物	0.75
実施例48の化合物	0.73
実施例49の化合物	1.5
実施例50の化合物	0.56
実施例51の化合物	0.36
実施例52の化合物	1.04
実施例53の化合物	1.39
実施例54の化合物	1.08
実施例55の化合物	1.22
実施例56の化合物	0.93

上記表4から明かなように、本発明の化合物は、優れた細胞接着阻害作用を示した。

#### 【0173】

##### 【試験例2】アジュバント関節炎発症抑制試験

Winderらの方法 (C.V. Winder, L.A. Lembke and M.D. Stephens: Arthritis Rheum., 12, 472, 1957) に準じて実験を実施した。

【0174】アジュバントは *Mycobacterium butyricum* の加熱死菌体 (Difco Laboratories, Lot 679123) をメノウ乳鉢で微細化後、2 mg/mL となるように、乾熱滅菌した流動パラフィン (和光純薬工業(株)、一級) に懸濁し、更に超音波処理して作製した。

【0175】ラットの右後肢足皮内にこのアジュバント (加熱死菌体として 100  $\mu$ g / 0.05 mL / paw) を注射し関節炎を惹起した。アジュバントの注射日 (0日目: Day 0) より20日目まで1日2回被検物質溶液を腹腔内投与し3、5、7、10、13、15、18、21日目の非注射足 (左足) の体積を測定し、腫脹体積 (アジュバント注射動物後肢足体積 - 健常群後肢足体積) を計算した。更に被検物質無投与対照群に対する被検物質投与群の腫脹抑制率を次式で算出した。  
 腫脹抑制率 (%) =  $\{1 - (\text{被検物質投与動物腫脹体積}) / (\text{被検物質無投与対照群腫脹体積})\} \times 100$   
 足体積測定はラット足容積測定装置 (Plethysmometer, Ugo Basile) を使い、後肢の毛の生え際から足尖までを測定装置の水槽部に入れて測定した。

【0176】本試験において、本発明の化合物は、優れた腫脹抑制作用を示した。

#### 【0177】

##### 【試験例3】 サイトカイン産生抑制試験

U937細胞 (大日本製薬) は、10% FBS (Hyclone Laboratories, Inc.) を添加した RPMI-1640 (Gibco Laboratories) 中で継代培養を行い、実験に際しては細胞数を  $2 \times 10^6$  / mL に調整して使用した。

【0178】96ウェルマイクロプレートに添加した細胞懸濁液 100  $\mu$ L に検体溶液 2  $\mu$ L [DMSO と FBS

S の 1 : 9 混合液の溶液]、10  $\mu$ M の Phorbol myristateacetate (PMA, Calbiochem) の DMSO と FBS の 1 : 9 混合液溶液を 2  $\mu$ L、200  $\mu$ g/mL の Lipo poly saccharide (LPS, Difco) 溶液を 10  $\mu$ L、6  $\mu$ L の FBS、80  $\mu$ L の RPMI-1640 を添加し、CO<sub>2</sub> インキュベーター中、37℃ で 24 時間培養した。なお、ブランクとして LPS、PMA 無添加群をおいた。培養終了後、上清を回収し、上清中のサイトカインを human IL-1 $\beta$  と human TNF $\alpha$  の ELISA kit (Biosource International, Inc.) を用いて測定した。

【0179】また、これと合わせて Alamar blue 法で細胞毒性を検討した。培養 2 時間後に、Alamar blue (Biosource International, Inc.) を 20  $\mu$ L 添加し 3 時間培養した後、上清中の蛍光強度を蛍光マルチプレートリーダー (CYTOFLUOR Multi-well Plate Reader, Perseptive Biosystems 社) で測定した (励起波長 =  $560 \pm 20$  nm、発光波長 =  $590 \pm 35$  nm)。これらの測定値から、サイトカイン産生抑制率を算出し、50% 抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) をもとめた。

表5

試験化合物	IL-1 $\beta$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	TNF $\alpha$ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
実施例1の化合物	1.21	1
実施例10の化合物	0.23	0.57
実施例17の化合物	0.44	0.56
実施例18の化合物	0.59	1.61
実施例21の化合物	1.3	3.27
実施例22の化合物	2.23	3.16
実施例23の化合物	1.68	2.33
実施例42の化合物	0.59	1.01
実施例46の化合物	0.49	2.25
実施例47の化合物	0.31	0.92
実施例48の化合物	0.72	0.97
実施例50の化合物	0.32	0.72
実施例52の化合物	0.3	0.74

上記表5から明かなように、本発明の化合物は、優れたサイトカイン産生抑制作用を示した。

#### 【0180】

【発明の効果】本発明の化合物は、優れた細胞接着阻害作用及びサイトカイン産生抑制作用を示すので、医薬 (例えば、慢性関節リウマチ (RA)、変形性関節症 (OA)、喘息、アトピー性皮膚炎、心筋および脳の再肝流障害、潰瘍性腸炎、クローン病、肝・腎炎等の自己免疫疾患又は炎症性疾患の予防剤若しくは治療剤、或いは、癌の増殖及び/又は転移を抑制するための医薬) として有用である。



## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターム (参考)
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
9/10		9/10	
11/06		11/06	
19/02		19/02	
29/00		29/00	
	1 0 1		1 0 1
35/00		35/00	
37/00		37/00	
37/06		37/06	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
C 0 7 D 401/14		C 0 7 D 401/14	

(72)発明者 熊倉 誠一郎  
 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
 式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 CC14  
 CC22 CC29 CC31 CC34 CC36  
 DD10 DD12 DD15 EE01  
 4C086 AA01 AA03 BC17 BC21 BC28  
 BC36 BC42 BC48 BC50 BC53  
 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA68  
 ZA75 ZA81 ZA96 ZB11 ZB13  
 ZB15 ZB26